

INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA TERAPÉUTICA

2ª EDICIÓN

ANTONIO DELGADO CIRILO
CRISTINA MINGUILLÓN LLOMBART
JESÚS JOGLAR TAMARGO

INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA TERAPÉUTICA

ANTONIO DELGADO CIRILO
CRISTINA MINGUILLÓN LLOMBART

Profesores Titulares de Química Orgánica;
Universidad de Barcelona
Facultad de Farmacia, Unidad de Química Farmacéutica

JESÚS JOGLAR TAMARGO

Científico Titular
Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales
de Barcelona «Josep Pascual Vila», CSIC, Barcelona

INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA TERAPÉUTICA

2.^a edición



© A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, 2004

Primera edición, 2000. PPU

Segunda edición, 2003. Ediciones Díaz de Santos

Reservados todos los derechos.

«No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.»

Ediciones Díaz de Santos, S. A.

Doña Juana I de Castilla, 22

28027 MADRID

España

E-mail: ediciones@diazdesantos.es

Internet://<http://www.diazdesantos.es/ediciones>

ISBN: 84-7978-601-9

Depósito legal: M. 45.105-2003

Diseño de cubierta: A. Calvete

Fotocomposición e impresión: Fernández Ciudad, S. L.

Encuadernación: Rústica-Hilo, S. L.

Índice

Prólogo	XIII
1. Aspectos generales de la Química Terapéutica	1
1.1. Farmacia y Química Terapéutica	1
1.2. Alcance de la Química Terapéutica	3
2. Nomenclatura de los fármacos	7
2.1. La Denominación Común Internacional (DCI)	7
2.2. Nombres comunes seleccionados por la ISO (International Standards Organization)	10
2.3. Comités Nacionales de Nomenclatura	10
2.4. Marcas registradas	10
3. Propiedades fisicoquímicas y actividad farmacológica	13
3.1. Naturaleza de la membrana biológica	14
3.2. Modelos fisicoquímicos que explican el transporte a través de membranas	18
3.3. Solubilidad en agua	21
3.4. Grado de ionización	23
3.5. Solubilidad en lípidos: coeficiente de reparto	24
3.6. Predicción de la absorción oral a partir de las propiedades físicoquímicas: reglas de Lipinski	25
3.7. Fijación a proteínas plasmáticas	26
4. Interacciones entre los fármacos y sus dianas biológicas	29
4.1. Concepto de diana biológica. Naturaleza química	29
4.2. Lípidos: acciones inespecíficas sobre la membrana celular .	29
4.3. Proteínas: enzimas y receptores de membrana	31

4.4.	Ácidos nucleicos	46
4.5.	Enlaces de los fármacos con sus dianas biológicas	47
4.6.	Topología molecular y actividad biológica.....	56
5.	Procesos metabólicos en los fármacos	67
5.1.	Procesos metabólicos de Fase I.....	68
5.2.	Procesos metabólicos de Fase II	77
5.3.	Consecuencias de los procesos metabólicos	81
5.4.	Selectividad estereoquímica de los procesos metabólicos....	84
5.5.	Diseño de fármacos biorreversibles	88
6.	Estrategias en la búsqueda de nuevos fármacos	97
6.1.	Principales procedimientos para el descubrimiento de nuevos fármacos	99
6.2.	Estudio u observación fortuita de los efectos biológicos de productos de origen natural o sintético	100
6.3.	Cribado sistemático	103
6.4.	Mejora de los fármacos ya existentes	105
6.5.	Diseño racional	110
6.6.	Contribución de la biotecnología y de la genómica al diseño de fármacos	113
7.	Estrategias generales de farmacomodulación	119
7.1.	Finalidad de la farmacomodulación	119
7.2.	Técnicas de farmacomodulación	127
8.	Relaciones cuantitativas entre la estructura química y la actividad biológica	143
8.1.	Relaciones lineales de energía libre: el método de Hansch .	144
8.2.	Modelo de FreeWilson	165
8.3.	Métodos semicuantitativos para el diseño de series de fármacos	167
9.	Nuevas tecnologías en el diseño de fármacos	169
9.1.	Modelización molecular	169
9.2.	Difracción de rayos X y resonancia magnética nuclear	172
9.3.	Relaciones cuantitativas estructura-actividad tridimensionales (3D-QSAR)	177
10.	Fármacos moduladores de la acetilcolina	183
10.1.	Neurotransmisores y sinapsis	183
10.2.	Procesos bioquímicos en la sinapsis	185
10.3.	Neurotransmisores del sistema nervioso autónomo	185
10.4.	La sinapsis colinérgica	187

10.5.	Receptores colinérgicos	189
10.6.	Flexibilidad conformacional de la acetilcolina	192
10.7.	Fármacos agonistas sobre los receptores muscarínicos	193
10.8.	Fármacos inhibidores del enzima acetilcolinesterasa (colinérgicos «indirectos»)	196
10.9.	Fármacos antagonistas sobre los receptores muscarínicos ..	203
10.10.	Fármacos antagonistas sobre los receptores nicotínicos	207
11.	Fármacos moduladores de la noradrenalina	213
11.1.	Biosíntesis, almacenamiento y liberación de noradrenalina ..	214
11.2.	Metabolismo y recaptación	218
11.3.	Acción directa sobre los receptores adrenérgicos	221
12.	Fármacos moduladores de la dopamina	239
12.1.	Análogos conformacionalmente restringidos de la dopamina	242
12.2.	Agonistas dopaminérgicos	243
12.3.	Antagonistas dopaminérgicos	247
13.	Fármacos moduladores de la recaptación y metabolismo de aminas biógenas	255
13.1.	Inhibidores de la recaptación: Antidepresivos tricíclicos	256
13.2.	Inhibidores de la MAO (iMAO)	259
13.3.	Inhibidores de la COMT	263
14.	Fármacos moduladores de la serotonina	265
14.1.	Inhibidores de la biosíntesis de serotonina	267
14.2.	Promotores de la liberación del neurotransmisor	267
14.3.	Inhibidores de la recaptación de serotonina	267
14.4.	Acción directa sobre los receptores serotoninérgicos	269
15.	Fármacos moduladores de los aminoácidos neurotransmisores	277
15.1.	Aminoácidos excitadores	278
15.2.	Aminoácidos inhibidores: ácido γ -aminobutírico (GABA) .	279
15.3.	Benzodiazepinas	284
15.4.	Barbituratos	289
16.	Fármacos moduladores de las encefalinas y de los receptores opioides	295
16.1.	Perspectiva histórica	295
16.2.	Análogos semisintéticos de la morfina	296
16.3.	Farmacomodulaciones disyuntivas aplicadas a la estructura de la morfina	301

16.4.	Enkefalinas y endorfinas	308
16.5.	Perspectivas de futuro en el diseño de analgésicos opiáceos	314
16.6.	Antagonistas de los receptores opioides periféricos	315
17.	Fármacos que actúan sobre los canales iónicos	317
17.1.	Canales de sodio dependientes de potencial	317
17.2.	Canales de calcio dependientes de potencial	325
17.3.	Fármacos que actúan sobre los canales de potasio	329
17.4.	Bombas iónicas dependientes de ATP	332
18.	Fármacos moduladores de la histamina y de la adenosina	337
18.1.	Fármacos moduladores de la histamina	338
18.2.	Fármacos moduladores de la adenosina	351
19.	Fármacos moduladores de las hormonas esteroideas	357
19.1.	Naturaleza y biosíntesis de las hormonas esteroideas	357
19.2.	Modo de acción de las hormonas esteroideas	360
19.3.	Estrógenos	360
19.4.	Progestágenos	364
19.5.	Andrógenos	367
19.6.	Glucocorticoides	371
19.7.	Mineralocorticoides	374
20.	Inhibidores de la biosíntesis de esteroides	377
20.1.	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	377
20.2.	Inhibidores de la aromatasa	382
20.3.	Inhibidores de la 14 α -desmetilasa	385
20.4.	Inhibidores de la 5 α -reductasa	386
20.5.	Inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa	386
21.	Otros fármacos moduladores de la acción hormonal	389
21.1.	Fármacos moduladores del metabolismo de la glucosa	389
21.2.	Fármacos moduladores del metabolismo del calcio	393
21.3.	Fármacos moduladores de las hormonas tiroideas	393
22.	Fármacos moduladores de los metabolitos del ácido araquidónico	399
22.1.	Prostaglandinas y análogos	400
22.2.	Inhibidores de la ciclooxigenasa	402
22.3.	Análogos de los leucotrienos	407
23.	Inhibidores de proteasas y de esterasas	411
23.1.	Inhibidores de proteasas	411

23.2.	Inhibidores de esterasas	420
23.3.	Inhibidores de la neuraminidasa (sialidasa)	423
24.	Inhibidores de la biosíntesis de la pared celular bacteriana	425
24.1.	Descubrimiento, estructura y reactividad de las penicilinas	425
24.2.	Modo y mecanismo de acción de las penicilinas	427
24.3.	Penicilinas biosintéticas: alcance y limitaciones	430
24.4.	Farmacomodulación de las penicilinas	432
24.5.	Cefalosporinas: aislamiento y propiedades	438
24.6.	Farmacomodulación de las cefalosporinas	439
24.7.	Nuevos antibióticos β -lactámicos	443
24.8.	Otros inhibidores de la biosíntesis de la pared celular bacteriana	445
25.	Inhibidores de la síntesis proteica bacteriana	449
25.1.	Aminoglicósidos	449
25.2.	Macrólidos	451
25.3.	Tetraciclinas	453
25.4.	Cloranfenicol	458
26.	Inhibidores de la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico	461
26.1.	Inhibidores de la dihidropteroato sintetasa: sulfonamidas antibacterianas	461
26.2.	Inhibidores de la dihidrofolato reductasa	468
27.	Otros inhibidores enzimáticos	471
27.1.	Inhibidores de la anhidrasa carbónica	472
27.2.	Inhibidores del transporte tubular renal y fármacos relacionados	474
27.3.	Inhibidores de la biosíntesis del ácido úrico	477
28.	Fármacos que actúan sobre los ácidos nucleicos	479
28.1.	Fármacos selectivos sobre el DNA	479
28.2.	Fármacos selectivos sobre el RNA	494
29.	Antimetabolitos de los ácidos nucleicos	497
29.1.	Análogos de bases nitrogenadas	498
29.2.	Análogos de nucleósidos	500
29.3.	Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa del virus del SIDA (VIH-1)	502
	Índice analítico y de compuestos	505

Prólogo

La Química Terapéutica tiene como objetivo el estudio químico de los fármacos con la finalidad de determinar la relación existente entre la estructura química, las propiedades fisicoquímicas, la reactividad y la respuesta biológica, con el fin último de proporcionar los conocimientos necesarios para la creación de nuevos fármacos. Esta materia constituye el núcleo fundamental de la asignatura «Química Farmacéutica», implantada en los planes de estudio de la Licenciatura de Farmacia en las universidades españolas desde hace ya casi treinta años. Debido a su naturaleza interdisciplinar, a caballo entre la química, la fisicoquímica, la bioquímica, y la farmacología, los contenidos de esta asignatura suelen carecer de homogeneidad entre las distintas Facultades en las que se imparte. A ello contribuye en gran medida la escasez de libros de texto de carácter general en este campo que puedan servir de referencia o guía a los profesores encargados de su docencia. En consecuencia, uno de los objetivos primordiales que se persiguen con esta segunda edición de la «Introducción a la Química Terapéutica» es el de ofrecer a la comunidad universitaria, profesores y alumnos, un texto que, sin ánimo de ser exhaustivo, permita desarrollar la mayor parte del temario de la asignatura de Química Farmacéutica. A diferencia de otras obras de extensión comparable, se han tratado de forma sistemática, completa y equilibrada los principios básicos en los que se fundamenta el diseño de fármacos, así como el origen y las relaciones estructuraactividad de la mayoría de las familias de fármacos de mayor relevancia terapéutica actual.

La obra que aquí presentamos consta de 29 capítulos. Tras una breve introducción general (capítulos 1 y 2) se describen algunas de las propiedades fisicoquímicas más influyentes en la acción de los fármacos (capítulo 3), la naturaleza de las dianas biológicas y la de sus enlaces con los fármacos (capítulo 4). En el capítulo 5 se describen los procesos metabólicos más habituales y sus

consecuencias en relación al fármaco, así como algunas de las aproximaciones químicas más habituales para el diseño de fármacos biorreversibles. En los capítulos 6 a 9 se pretende dar una visión general de las técnicas más empleadas en el diseño de fármacos, como el diseño racional, la farmacomodulación o las técnicas de QSAR. En los siguientes capítulos se describen de forma sistemática las distintas familias de fármacos. La originalidad de esta obra radica, en parte, en la ordenación de dichas familias según un criterio bioquímico en vez del farmacológico más clásico. Así, se describen los fármacos relacionados con los neurotransmisores y la transmisión nerviosa, los fármacos relacionados con las neurohormonas, las hormonas, los metabolitos del ácido araquidónico y los inhibidores enzimáticos, para acabar con los fármacos que actúan sobre los ácidos nucleicos y su biosíntesis.

Por último, no queríamos dejar de mencionar que este trabajo ha sido el fruto de varios años de la experiencia docente adquirida en esta materia por parte de dos de los autores, así como del entusiasmo y la dedicación con que los Profesores Don Ricardo Granados Jarque y Don David Mauleón Casellas contribuyeron a la implantación de la Química Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. A ellos dedicamos esta obra, que esperamos sirva de ayuda a los que se inician en el estudio de esta materia y sea acogida favorablemente por la comunidad universitaria.

LOS AUTORES

Aspectos generales de la Química Terapéutica

1.1. FARMACIA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA

La Farmacia, como ciencia aplicada, puede considerarse la Ciencia del Medicamento, tanto en su aspecto de descubrimiento y preparación, como en el de su manejo, evaluación, control, dispensación, empleo y vigilancia. Un contenido tan amplio exige una firme base de conocimientos, tanto físicos como biológicos, en estrecha correlación.

El principio activo de un medicamento es el *fármaco*, compuesto químico de estructura bien definida con utilidad terapéutica o de diagnóstico. Su asociación con todos aquellos componentes necesarios para proporcionar una forma de dosificación adecuada da lugar al *medicamento*.

En este contexto, la Química Terapéutica tiene como objetivo el estudio químico de los fármacos, tratando de elucidar la relación existente entre su estructura, sus propiedades químicas y su respuesta biológica, con el fin último de proporcionar los conocimientos necesarios para la creación de nuevos fármacos.

Dado que la mayor parte de los fármacos son de naturaleza orgánica, la Química Terapéutica se fundamenta principalmente en el conocimiento de la Química Orgánica, si bien requiere un fuerte entronque biológico concretado en una sólida base de Bioquímica. Por otra parte, la Química Terapéutica se nutre también de otras materias, como son la Farmacognosia, que estudia los *productos naturales* (Capítulo 6) como fuente de nuevos principios activos, la Farmacología, que permite establecer modelos experimentales para la evaluación de nuevos compuestos activos, y la Farmacología Molecular, que trata de explicar los efectos biológicos a escala molecular, interpretando los fenómenos relacionados con la asociación entre un fármaco y las biomoléculas que desencadenan su acción, todo ello desde el punto de vista de las propiedades es-

tructurales y fisicoquímicas. Finalmente, otras fuentes de información para la Química Terapéutica son la Microbiología, tanto en lo referente a la acción de los fármacos que combaten a los microorganismos como en el descubrimiento de nuevos compuestos de origen fermentativo, y la Toxicología, en lo referente al estudio de las transformaciones metabólicas de los fármacos y al estudio de sus efectos farmacológicos (Figura 1.1).

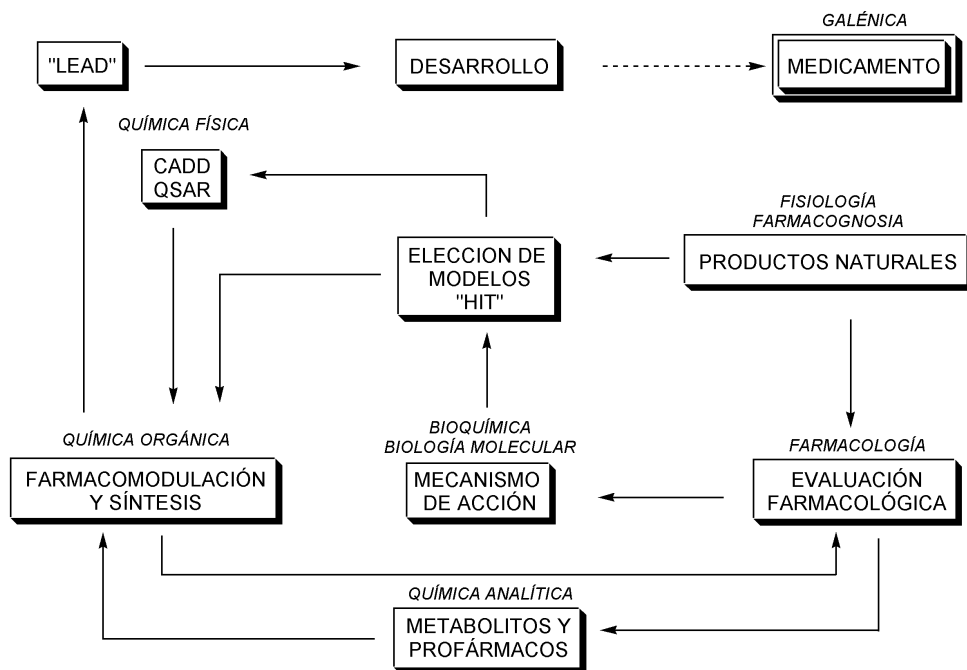


Figura 1.1. Interrelación de las diversas disciplinas que inciden sobre la Química Terapéutica.

En general, la consecución de los objetivos propuestos en Química Terapéutica requiere tres etapas clave:

a) *El descubrimiento*. Consistente en la identificación de nuevos principios activos, generalmente llamados *cabezas de serie*. Estos compuestos pueden proceder tanto de la química orgánica de síntesis, como de fuentes naturales o de procesos biotecnológicos.

b) *La optimización*. Consiste fundamentalmente en la modificación química del compuesto cabeza de serie con objeto de aumentar su potencia o su selectividad, o bien disminuir su toxicidad.

c) *El desarrollo*. Consistente en una optimización de los procesos que permitan la obtención del fármaco en grandes cantidades, así como la optimización de sus propiedades farmacocinéticas o galénicas, de forma que resulten más adecuadas para su uso terapéutico.

1.2. ALCANCE DE LA QUÍMICA TERAPÉUTICA

Aunque, en sus orígenes, la Química Terapéutica se centró fundamentalmente en las modificaciones químicas simples de moléculas de origen natural, las tendencias actuales están orientadas hacia el estudio de las interacciones de los fármacos con sus estructuras diana a nivel molecular. Ello ha sido debido, fundamentalmente, a la mayor sofisticación estructural de los compuestos cabeza de serie, que puede atribuirse, al menos en parte, al desarrollo experimentado por la Química Orgánica durante las últimas décadas. En este contexto, merecen una especial consideración el desarrollo de nuevos métodos sintéticos estereoselectivos, procesos sintéticos automatizados, métodos cromatográficos de elevada resolución (tanto analíticos como preparativos) y métodos de análisis estructural (resonancia magnética multinuclear de alta resolución, difracción de rayos X, etc.), entre otros logros. Por otra parte, el desarrollo de la Biología Molecular y de la Ingeniería Genética ha permitido el estudio detallado de muchas de las moléculas diana en la acción de los fármacos, tales como enzimas, receptores de membrana y ácidos nucleicos. En muchos casos se han llegado a determinar las características tridimensionales del centro activo sobre el que ejercen su acción algunos de los fármacos conocidos. Por esta razón, en la actualidad, una parte del diseño de nuevos fármacos se basa en los resultados de modelización tridimensional derivados del estudio de la interacción fármaco-receptor.

Puesto que, desde un punto de vista amplio, uno de los objetivos de la Química Terapéutica es el de contribuir a la optimización de los fármacos conocidos, no podrán ignorarse los aspectos fundamentales relacionados con la forma farmacéutica empleada en su administración, el medicamento, así como el curso que este pueda seguir en su paso por el organismo. En consecuencia, la mera actividad de un fármaco sobre una molécula diana, determinada mediante ensayos bioquímicos, no es suficiente para garantizar la aplicación clínica del mismo, ya que hay que tener en cuenta diversas fases en la acción global de un medicamento (Figura 1.2).

a) *Fase farmacéutica.* Comprende las etapas que median desde la administración del medicamento hasta la entrada del fármaco en el medio fisiológico. A este nivel es importante la forma de administración y la vía empleadas, así como los procesos fisicoquímicos (disgregación de la forma farmacéutica, disolución del fármaco, etc.) que condicionan el proceso de *liberación* del fármaco y que dan lugar a lo que se entiende globalmente como *disponibilidad farmacéutica*. Aunque estos aspectos son de incuestionable importancia en lo referente a la eficacia y a la utilidad terapéutica de un medicamento, no los trataremos en este texto, ya que constituyen el núcleo esencial de otras materias más especializadas como la Farmacia Galénica y la Biofarmacia.

b) *Fase farmacocinética.* Comprende los procesos de *absorción* y *distribución* en el organismo, durante los cuales el fármaco queda expuesto además

FASES EN LA ACCIÓN DE UN MEDICAMENTO

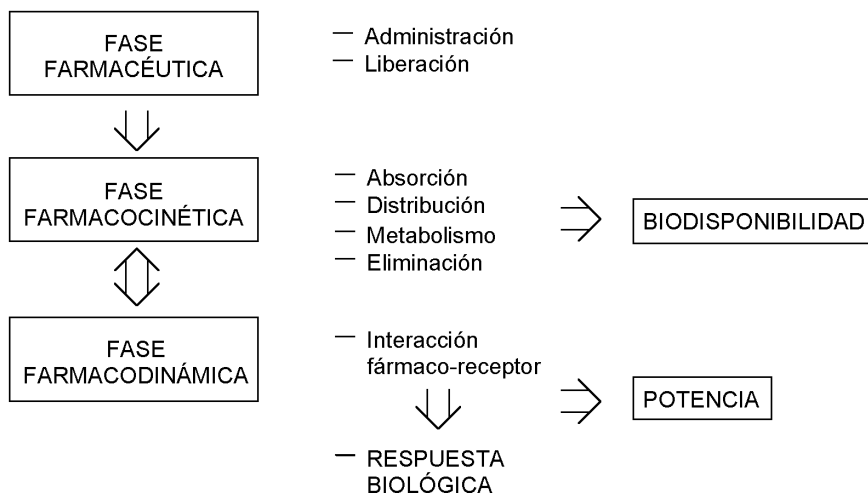


Figura 1.2. Fases en la acción de un medicamento.

a los efectos del *metabolismo*. Por último, tiene lugar la *eliminación* del fármaco así como la de sus metabolitos. Para estos pueden esperarse acciones farmacológicas diferenciadas de las del fármaco original, sin descartar posibles efectos tóxicos que deberán ser evaluados minuciosamente. El conjunto de estos procesos determina la llamada *biodisponibilidad*. Aunque el principal objetivo de la Química Terapéutica consiste en la obtención de nuevos compuestos que den lugar al máximo efecto biológico, gran parte de los esfuerzos deberán dirigirse además a la optimización de la biodisponibilidad, así como a la reducción de la posible toxicidad de los fármacos o la de sus metabolitos. En consecuencia, tanto la Toxicología como la Farmacocinética son disciplinas que pueden incidir directamente sobre la Química Terapéutica por su relación con estos procesos.

c) *Fase farmacodinámica*. Comprende la interacción del fármaco con su centro receptor, que desencadena la respuesta biológica a través de una serie de procesos bioquímicos.

Un ejemplo ilustrativo de lo expuesto lo constituye el ácido acetilsalicílico (Figura 1.3), fármaco de extensa aplicación como analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario, al que se le aplican una serie de modificaciones previas que mejoran su absorción y neutralizan sus propiedades ulcerativas.

Se ha demostrado que la disolución gastrointestinal del ácido acetilsalicílico es la etapa más lenta de la fase farmacéutica y, por tanto, determinante de su velocidad de absorción. Por consiguiente, para las formas de absorción oral se

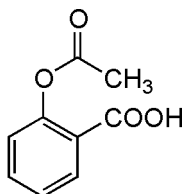


Figura 1.3. Ácido acetilsalicílico.

requerirá la micronización de su forma cristalina hasta un polvo ultrafino de elevada velocidad de disolución, o bien una combinación galénica con antiácidos o sustancias tampón, a fin de formar localmente salicilatos solubles. Si se desea evitar la vía oral, se requiere la combinación del ácido acetilsalicílico con un compuesto débilmente básico y soluble, como el aminoácido lisina. En todos los casos, se incluye el principio activo en una forma galénica apta para su administración (medicamento), cuyas características (cápsula, comprimido, formulación efervescente, tamaño de partícula, compresión, etc.) determinan la concentración plasmática, el tiempo requerido para alcanzarla y, por tanto, su eficacia terapéutica. En este aspecto de la biodisponibilidad existen, además de los recursos galénicos, recursos de tipo químico. Así, el cambio del resto acilo en el ácido acetilsalicílico o la incorporación de sustituyentes en el anillo aromático, pueden modificar considerablemente sus propiedades fisicoquímicas, alterando la velocidad de disolución, de paso a través de las membranas lipídicas o de eliminación. Así pues, podemos concluir que un cambio químico en la molécula de un fármaco afecta simultáneamente a todas las fases de su acción y, aunque se efectúe con vistas a una optimización farmacodinámica, en muchas ocasiones es la absorción más eficaz o la mayor resistencia al metabolismo la que determina la superioridad de un nuevo compuesto sobre un modelo ya existente.

Nomenclatura de los fármacos

El desarrollo experimentado por la Química Terapéutica durante el siglo xx ha creado la necesidad de establecer criterios de carácter general que permitan la identificación de los fármacos de una manera racional. Dada la naturaleza química de los mismos, su *nomenclatura sistemática* se basa en las mismas reglas que las de cualquier otro compuesto químico. De este modo, las reglas de la IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) y las de la IUB (International Union of Biochemistry) permiten definir de manera inequívoca cualquier sustancia química¹. No obstante, los nombres resultantes de la aplicación de tales reglas pueden resultar extremadamente largos, difíciles de memorizar, prácticamente desprovistos de sentido para los no especialistas en la materia y, desde un punto de vista terapéutico, carentes de información acerca de la utilidad del compuesto así nombrado.

2.1. LA DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI)

Con objeto de paliar algunos de los inconvenientes anteriores, suelen emplearse los denominados *nombres genéricos* o *Denominaciones Comunes Internacionales (DCI)*², unificados por la OMS (Organización Mundial de la Salud) mediante una resolución aprobada por los países miembros en 1953. A raíz de dicho acuerdo, se creó una comisión de expertos encargada de desarrollar una serie de directrices para la elaboración de las DCI. En líneas generales, las DCI no deben ser excesivamente largas, deben resultar fáciles de pronunciar y de deletrear, han de mostrar su relación con otras sustancias con el mismo tipo de actividad farmacológica (grupo farmacoterapéutico) y, por último, no han de dar lugar a connotaciones anatómicas, fisiológicas o patológicas que puedan condicionar la aceptación del fármaco por parte del paciente (por ejem-

plo, un nombre que empiece por *cáncer* no es aceptable por las connotaciones obvias que conlleva). Por otra parte, en la asignación de una DCI para un nuevo fármaco, el nombre no ha de crear confusión con los ya existentes para otros. En la Tabla 2.1 se indican algunas de las raíces que se emplean en la construcción de las DCI como indicadores de grupo farmacoterapéutico. Las raíces precedidas por un guión son sufijos que constituyen la desinencia del nombre genérico; si el guión está al final, son prefijos que estarán al principio de la DCI. Por último, las partículas que no llevan guiones son afijos que pueden incluirse en cualquier punto de la DCI.

Tabla 2.1. Partículas indicativas del grupo farmacológico.

Partícula	Grupo farmacológico
-actida	Polipéptidos sintéticos de acción semejante a la corticotrofina
-acetamol	Analgésicos relacionados con el paracetamol
andr	Esteroides andrógenos
-arol	Anticoagulantes del grupo del dicumarol
-azepam	Fármacos del grupo del diazepam
bol	Esteroides anabolizantes
-buzona	Analgésicos antiinflamatorios del grupo de la fenilbutazona
-caína	Anestésicos locales
cef-	Antibióticos derivados del ácido cefalosporánico
-cilina	Antibióticos derivados del ácido penicilánico
cort	Corticosteroides, excepto los del grupo de la prednisolona
-ciclina	Antibióticos del grupo de la tetraciclina
-dipina	Bloqueadores de los canales del calcio derivados de la nifedipina
estr	Fármacos estrogénicos
-fibrato	Fármacos del grupo del clofibrato
-formina	Hipoglucemiantes del grupo de la fenformina
gest	Esteroides progestágenos
gli-	Sulfonamidas hipoglucemiantes
-io	Compuestos de amonio cuaternario
-metacina	Fármacos antiinflamatorios del grupo de la indometacina
-micina	Antibióticos producidos por <i>Streptomyces</i>
-nidazol	Antiprotozoarios del grupo del metronidazol
-olol	Bloqueadores adrenérgicos beta, del grupo del propranolol
-ónido	Esteroides para uso tópico que contienen un grupo acetónido
-pramina	Fármacos del grupo de la imipramina
-pril(ato)	Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA)
-profeno	Antiinflamatorios del grupo del ibuprofeno
prost	Prostaglandinas
-relina	Péptidos estimulantes de la liberación de hormonas hipofisarias
sulfa-	Sulfonamidas antibacterianas
-terol	Broncodilatadores derivados de la feniletilamina
-tiazida	Diuréticos del grupo de la clorotiazida
-trexato	Antagonistas del ácido fólico
-verina	Espasmolíticos relacionados con la papaverina

Las DCI son las denominaciones de elección para su uso en farmacopeas, literatura científica y fármacos genéricos, por citar tres de los campos de mayor actividad. Aunque hay algunas excepciones, se recomienda que estos nombres no formen parte de las marcas registradas de aquellos medicamentos que contengan ese fármaco en su composición.

Durante los últimos años, el proceso de asignación de las DCI se ha visto complicado con la introducción de nuevos grupos farmacológicos derivados del descubrimiento de nuevos receptores o de modos de acción alternativos para una determinada familia de fármacos. El desarrollo de nuevos fármacos de este tipo puede plantear la necesidad de crear una nueva raíz o bien de acomodar los nuevos fármacos a la raíz ya existente. En cualquier caso, la decisión deberá ser tomada por los expertos de la OMS en una etapa previa al proceso de registro del nuevo fármaco.

Por otra parte, es de esperar que las nuevas tendencias en el diseño de fármacos a partir de los principios de la biología molecular, de la biotecnología y de la ingeniería genética (Capítulo 6), hagan necesaria la creación de nuevos grupos farmacológicos con criterios más amplios. Un ejemplo de ello lo constituyen los anticuerpos monoclonales, algunas de cuyas raíces más frecuentes se indican en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2. Partículas indicativas para los anticuerpos monoclonales.

1. Sufijo general	-mab
2. Subsufijos indicativos de la fuente del producto	
humano	-u-
rata	-a-
hamster	-e-
primate	-i-
ratón	-o-
quimeras	-xi-
3. Subsufijos indicativos de la enfermedad o de la diana	
bacteriano	-ba(c)-
cardiovascular	-ci(r)-
immunomodulador	-li(m)-
vírico	-vi(r)-
tumores	
colon	-co(l)-
testículo	-go(t)-
ovario	-go(v)-
mama	-ma(r)-
melanoma	-me(l)-
prostata	-pr(o)-
miscelaneos	-tu(m)-

Si se produce un problema de pronunciación, puede eliminarse la última letra de los subsufijos de enfermedad o diana. Los prefijos serán aleatorios, si bien han de cumplir el requerimiento de contribuir a formar un nombre sonoro y distintivo.

Las DCI inicialmente consideradas como «propuestas» por la OMS, pasan a la categoría de «recomendadas» tras un periodo de cuatro meses, si no se han presentado alegaciones al respecto por ningún otro solicitante. En ese caso, las nuevas DCI son remitidas por la OMS a las correspondientes comisiones de las distintas farmacopeas nacionales y otras entidades designadas por los estados miembros.

2.2. NOMBRES COMUNES SELECCIONADOS POR LA ISO (INTERNATIONAL STANDARDS ORGANIZATION)

De modo análogo a la OMS, la ISO ha dictado unas normas para la formación de nombres comunes para pesticidas y otros compuestos de uso agroquímico. Al igual que las DCI, estos nombres pretenden dotar a estas sustancias de un nombre común, fácilmente distinguible y de fácil pronunciación para su uso habitual. Igualmente, los nombres designados no deberán usarse, ni parcial ni totalmente, como marcas registradas.

2.3. COMITÉS NACIONALES DE NOMENCLATURA

Desde el desarrollo de las DCI, la OMS ha coordinado activamente la labor de las distintas comisiones nacionales de nomenclatura con objeto de uniformar, en la medida de lo posible, las DCI en el ámbito internacional. Entre las comisiones nacionales de mayor relevancia figuran la BAN (*British Approved Names*), la DCF (*Dénominations Communes Françaises*), la JAN (*Japanese Accepted Names*) y la USAN (*United States Adopted Names*).

Tanto la farmacopea europea como la mayoría de las farmacopeas nacionales emplean las DCI en sus monografías, adaptándolas a los usos lingüísticos propios. En este sentido, uno de los temas que mayores controversias suscitan en relación a las DCI es su acomodación a las reglas ortográficas de los idiomas en que se emplean, lo que resulta imprescindible en muchos casos para asegurar una fácil pronunciación o para evitar connotaciones idiomáticas negativas. Un ejemplo de ello es la «anfetamina» (en inglés, *amphetamine* o *amfetamine*) que, en castellano, ha cambiado la asociación de consonantes *mf*, ortográficamente incorrectas, por *nf*, a la vez que la terminación *e* ha pasado a ser una *a*, que resulta fonéticamente más propia.

2.4. MARCAS REGISTRADAS

Los medicamentos, al igual que los restantes productos de consumo, se presentan en forma de marca registrada durante el periodo de explotación de la patente por parte de una determinada empresa farmacéutica. En la mayoría de los

países, es la marca registrada la que se emplea en la promoción, prescripción y dispensación del medicamento. Dado que la marca registrada la impone la empresa propietaria del producto y que dicha marca no tiene necesidad de acogerse a ningún tipo de directrices, es muy corriente que los nombres comerciales de los medicamentos indiquen muy poco o nada respecto a la naturaleza del componente activo o de su uso terapéutico. Como ejemplo ilustrativo, se indican a continuación las marcas registradas de los medicamentos que contienen paracetamol.

Especialidades farmacéuticas que contienen paracetamol (DCI)

(Fuente: Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos):

Acertol[®], Actron[®], Analter[®], Antidol[®], Apiretal[®], Aspac[®], Bandol[®], Calmanticold[®], Cupanol[®], Dafalgan[®], Dolgesic[®], Dolostop[®], Duorol[®], Efferalgan[®], Febranine Efervescente[®], Febrectal[®], Gelocatil[®], Hedex[®], Melabon Infantil[®], Nofedol[®], Panadol[®], Pediapirin[®], Pirinasol[®], Sinmol[®], Stopain[®], Temporal[®], Tempra[®], Termalgin[®], Tylenol[®].

Otro factor de confusión es que muchos medicamentos con el mismo principio activo y con semejante composición, se comercializan por distintas compañías farmacéuticas bajo marcas registradas diferentes, tal y como queda patente en el ejemplo del paracetamol arriba indicado. Una consecuencia directa de ello es que el número de marcas registradas es mucho mayor que el de fármacos o principios activos en uso. De acuerdo con los datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, durante 2002 se comercializaron alrededor de 350 nuevas especialidades, de las que menos de un 20% corresponden a nuevos principios activos.

A modo de resumen conviene recordar que aunque las marcas registradas y las DCI puedan parecer semejantes a los no expertos, la diferencia entre ambas es muy clara. Así, mientras que las DCI sirven para identificar el fármaco o principio activo y se basan en unas directrices establecidas por la OMS, las marcas registradas se emplean para el medicamento en su conjunto y su nombre atiende a intereses promocionales o comerciales de la empresa que lo fabrica.

Notas

1. Para un estudio detallado de la aplicación de las reglas de la IUPAC a la nomenclatura de los fármacos, aconsejamos el empleo del texto: *Manual de Nomenclatura Química Sistemática de los Fármacos*, D. Mauleón y A. Delgado, Promociones y Publicaciones Universitarias, Barcelona, 1987.
2. En inglés, reciben el nombre de INN (International Nonproprietary Names).

Propiedades fisicoquímicas y actividad farmacológica

Si bien la finalidad primordial de un fármaco es la de alcanzar una eficacia terapéutica óptima, hay que tener en cuenta que esta no depende solamente de la respuesta biológica derivada de la acción del fármaco sobre zonas específicas del organismo. Como se ha indicado en el Capítulo 1, se han de considerar todos y cada uno de los procesos constituyentes del LADME (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) a fin de evaluar la eficacia de un fármaco de modo global. En este contexto, las propiedades fisicoquímicas del fármaco van a condicionar muchos de estos procesos. Así, por ejemplo, de la solubilidad en agua y en lípidos dependerá el grado de absorción a través de las membranas, la acumulación en depósitos grasos (distribución) o la velocidad de eliminación, aspectos de gran importancia en cuanto a la biodisponibilidad del fármaco¹. Además, en los fármacos ionizables (ácidos o bases, que constituyen la inmensa mayoría de los fármacos conocidos) hay que tener en cuenta el grado de ionización para cuantificar la absorción a través de membranas. Por último, otras propiedades fisicoquímicas tales como el grado de fijación a proteínas plasmáticas o la magnitud molecular pueden influir sobre la distribución del fármaco o sobre su eliminación a nivel renal en la etapa de filtración glomerular, respectivamente. En cualquier caso, no debemos olvidar que las propiedades fisicoquímicas también pueden determinar la capacidad de un fármaco para formar enlaces con la diana terapéutica (Capítulo 4) ya que, frecuentemente, la interacción fármaco-diana tiene lugar en las inmediaciones de un entorno lipófilo, como el centro activo de muchas enzimas o los lugares de unión de la mayoría de receptores de membrana.

En la Figura 3.1 se indican los principales procesos que intervienen en la biodisponibilidad de un fármaco según su vía de administración. Como puede observarse, a excepción de la vía intravenosa, todas las vías de administración

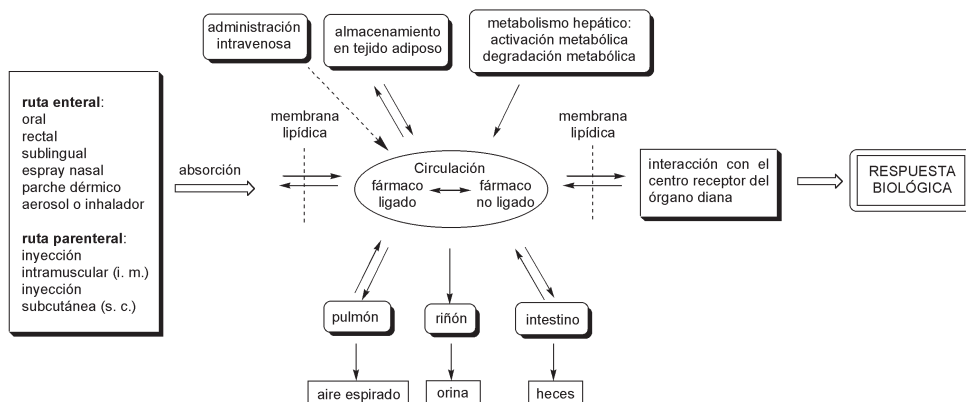


Figura 3.1. Procesos que determinan la biodisponibilidad de un fármaco según su vía de administración.

están condicionadas por la capacidad del fármaco para atravesar las membranas lipídicas en el proceso de absorción. Es importante señalar que el paso a través de membranas no es exclusivo del proceso de absorción. Así, por ejemplo, el acceso al sistema nervioso central (SNC) está condicionado por la capacidad del fármaco para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), de naturaleza esencialmente lipídica.

3.1. NATURALEZA DE LA MEMBRANA BIOLÓGICA

Antes de abordar la descripción de los distintos procesos fisicoquímicos por los que puede regirse el paso a través de membranas biológicas, creemos conveniente hacer hincapié sobre algunos de sus aspectos estructurales.

Desde un punto de vista químico, las membranas biológicas están constituidas por *fosfolípidos*, cuya estructura general se representa en la Figura 3.2.

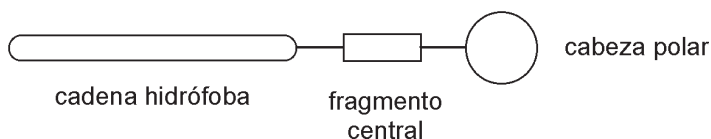


Figura 3.2. Estructura general de los fosfolípidos.

Una de las familias más abundantes de fosfolípidos son los *glicerofosfolípidos*. Se trata de ésteres del glicerol (1,2,3-propanotriol) en los que dos de los grupos hidroxilo están esterificados con ácidos grasos y el grupo restante con un ácido fosfórico, esterificado a su vez con un aminoalcohol (colina o etanolamina), un aminoácido (serina) o un poliol (inositol). Es precisamente este

fragmento de éster fosfórico el que proporciona unas características esencialmente polares a una de las porciones terminales de la molécula («cabeza hidrófila»), mientras que las cadenas de los ácidos grasos confieren propiedades apolares y constituyen la llamada «cola hidrófoba» (Figura 3.3)

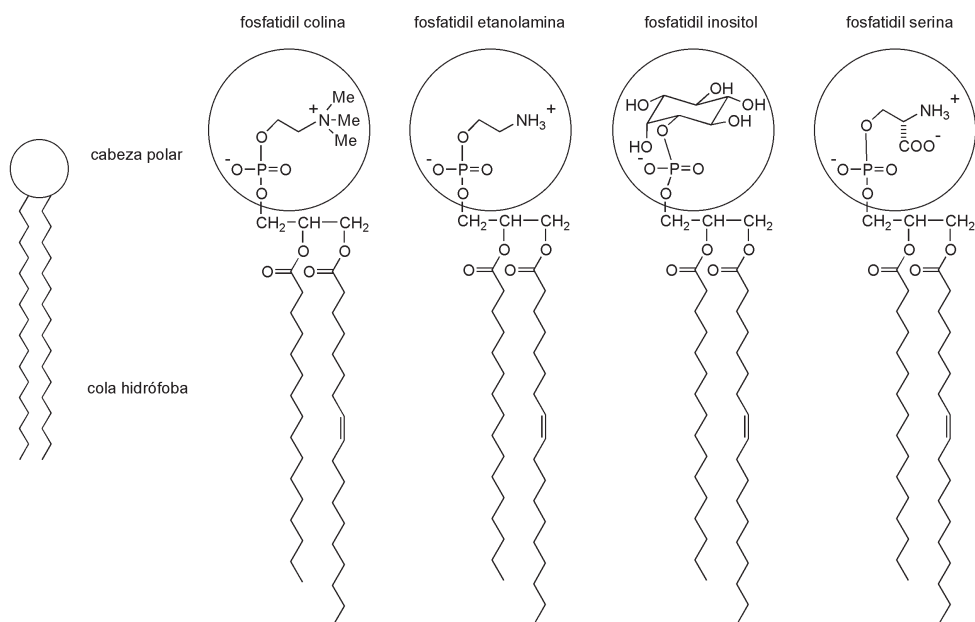


Figura 3.3. Estructura de algunos de los glicerofosfolípidos más representativos.

Aunque menos abundantes, otro tipo de fosfolípidos relacionados también presentes en las membranas celulares son los *esfingolípidos*. Estructuralmente derivan de la *esfingosina*, un aminodiol insaturado (Figura 3.4). Cuando el grupo amino forma parte de una amida con un ácido graso da lugar a las *cera-midas*, que son las precursoras de los esfingolípidos. Uno de los esfingolípidos más abundantes, especialmente en las membranas de las neuronas, es la esfingomielina. Según sea la naturaleza de la cabeza polar de los esfingolípidos, pueden distinguirse distintas familias. Un grupo especialmente importante es el que da lugar a los *glicolípidos*, formados por la unión de uno o varios restos de carbohidratos sobre el grupo hidroxilo en C1 de la ceramida. Estas estructuras desempeñan un papel importante en los procesos de comunicación intercelular y cada vez es más frecuente la localización de nuevas dianas terapéuticas a ese nivel.

Desde un punto de vista termodinámico, la asociación más estable entre las moléculas de fosfolípidos en las membranas biológicas es la de una doble capa en la que las zonas polares quedan orientadas hacia el exterior y el interior de dicha bicapa, mientras que las colas hidrófobas ocupan la parte central.

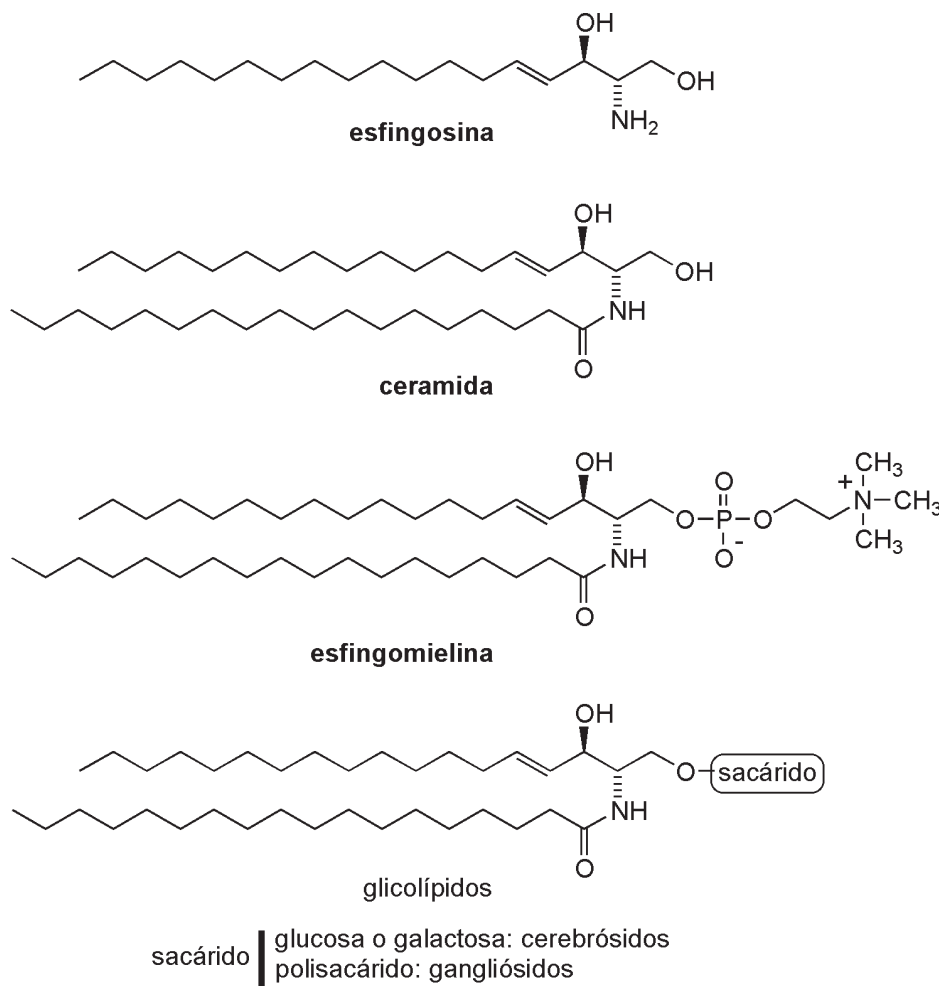


Figura 3.4. Estructura de los esfingolípidos y de los glicolípidos.

Esta disposición permite el establecimiento de interacciones de tipo iónico entre las cabezas polares y el contenido acuoso del exterior y del interior de la célula, mientras que las interacciones hidrófobas están estabilizadas por enlaces de van der Waals (Capítulo 4) que tienden a alejar al máximo las colas hidrófobas de las inmediaciones de los entornos acuosos.

Además de los fosfolípidos, las membranas celulares están constituidas por proteínas embebidas en la doble capa lipídica. Estas proteínas pueden estar orientadas tanto hacia el exterior como hacia el interior de la célula, o bien atravesar la membrana por completo de forma que dejen zonas expuestas a ambos lados de la célula (Figura 3.5). Como es lógico, el grado de penetración de estas proteínas en el entramado celular dependerá de su composición en aminoácidos. Así, las porciones proteicas ricas en aminoácidos de naturaleza apolar

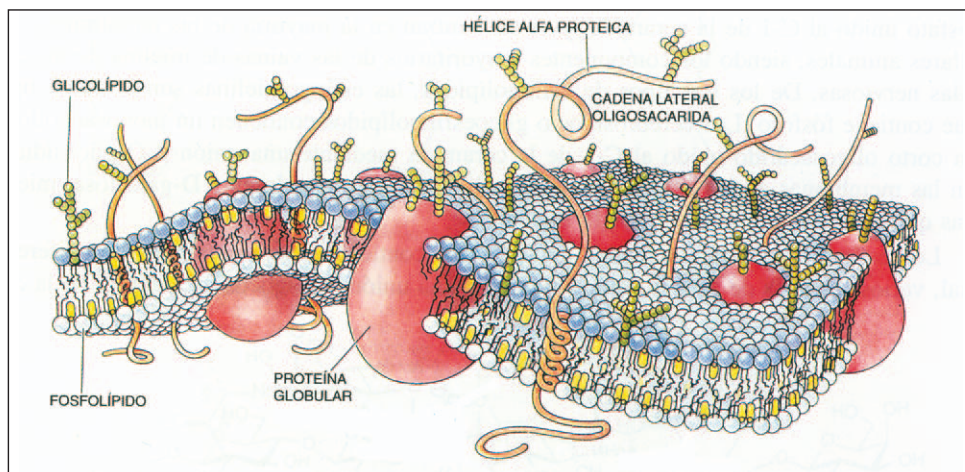
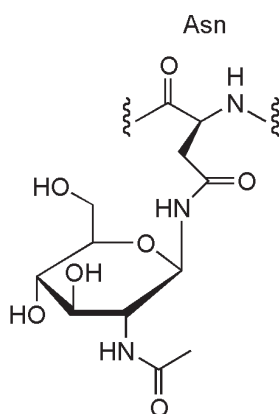


Figura 3.5. Representación tridimensional de la bicapa lipídica y de las proteínas de membrana.

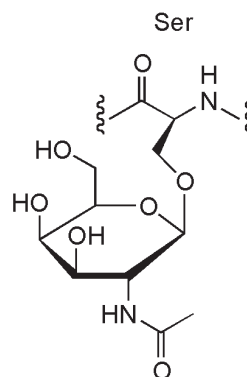
Tomada de: *Investigación y Ciencia*, 1985, p. 70.

tenderán a ocupar la parte central de la membrana, mientras que las zonas más ricas en aminoácidos de naturaleza polar tenderán a disponerse hacia las zonas correspondientes a las cabezas polares de la bicapa.

Es interesante señalar que, al igual que en los fosfolípidos, algunas de estas proteínas presentan también cadenas de carbohidratos; son las llamadas *glicoproteínas*. Este tipo de proteínas son especialmente relevantes por su participación en los procesos de comunicación intercelular y de reconocimiento de ligandos capaces de modular el funcionamiento de la célula. En muchos casos, estas glicoproteínas de membrana constituyen las dianas terapéuticas de di-



resto de *N*-acetilglucosamina



resto de *N*-acetilgalactosamina

Figura 3.6. Detalle de los enlaces glicosídicos entre las proteínas y los carbohidratos en las glicoproteínas.

versas familias de fármacos que actúan sobre los receptores de membrana (Apartado 4.3.4).

Desde un punto de vista químico, las cadenas de los carbohidratos en una glicoproteína se encuentran unidas a la proteína de membrana a través de enlaces glicosídicos entre la *N*-acetilgalactosamina y el átomo de oxígeno de la cadena lateral de un resto de serina o de treonina (*O*-glicoproteínas) o bien entre la *N*-acetilglucosamina y el átomo de nitrógeno de la cadena lateral de un resto de asparagina (*N*-glicoproteínas). (Figura 3.6).

En estas últimas (Figura 3.7), las cadenas de carbohidratos presentan un fragmento común formado por tres unidades de manosa y dos de *N*-acetilglucosamina.

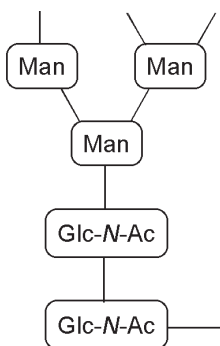


Figura 3.7. Fragmento de carbohidratos común de las glicoproteínas.

3.2. MODELOS FISICOQUÍMICOS QUE EXPLICAN EL TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANAS

El modelo de membrana ilustrado en el apartado anterior permite explicar la mayoría de los fenómenos de transporte. Ciertos procesos, como la filtración, regulan el paso de sustancias a través de los poros de la membrana. Aunque este es un proceso esencial para el transporte de moléculas pequeñas, como agua, iones y moléculas hidrosolubles de pequeño volumen, es relativamente poco frecuente en el caso de los fármacos, muchos de los cuales son compuestos de peso molecular mayor, generalmente entre 250 y 500 uma (unidades de masa atómica). Solamente para valores del peso molecular del orden de 1.000 uma, la *magnitud molecular* puede condicionar el paso de los fármacos a través de las membranas biológicas. Este hecho adquiere especial relevancia en el caso de los fármacos cuya acción farmacológica se basa en su carácter macromolecular, que les permite originar disoluciones coloidales en los fluidos biológicos. Tal es el caso de ciertos expansores del plasma, como la polivinilpirrolidona (PM~30000) o ciertos dextranos, polisacáridos procedentes de la hidrólisis parcial del almidón.

3.2.1. Difusión pasiva: *Ley de Fick*

El paso de muchos fármacos a través de las membranas tiene lugar por difusión pasiva, proceso por el que una sustancia difunde en función de su diferente concentración a ambos lados de la membrana. El proceso cesa cuando las concentraciones a ambos lados de la membrana se igualan. La velocidad de este proceso de difusión pasiva viene gobernada por la denominada *Ley de Fick*, según la cual dicha velocidad es directamente proporcional a la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana (ecuación 3.1).

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{K \cdot A(C_1 - C_2)}{d} \quad (3.1)$$

donde $-\frac{dC}{dt}$ es la velocidad de difusión a través de la membrana, **K** la constante de difusión, **A** el área de difusión, **C₁** y **C₂** las concentraciones a uno y otro lado de la membrana y **d** el espesor de la misma. Se trata, por tanto, de un proceso de primer orden que puede representarse gráficamente de acuerdo con la Figura 3.8a.

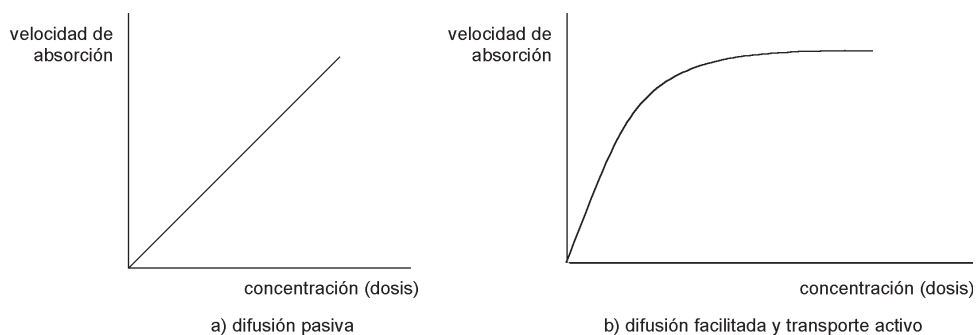


Figura 3.8. Representación gráfica de la velocidad de absorción en función de la concentración.

La constante de difusión, **K**, depende, a su vez, de una serie de propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad del fármaco en agua (Apartado 3.3), la constante de ionización del fármaco (Apartado 3.4), su solubilidad en lípidos (equivalente a la permeabilidad de la membrana, Apartado 3.5), su magnitud molecular (expresada por su peso molecular), sus características estéreas, así como las características de la propia membrana.

3.2.2. Difusión facilitada y transporte activo

En la *difusión facilitada*, al igual que en la difusión pasiva, las sustancias se absorben a favor de un gradiente de concentración. Sin embargo, la característica fundamental del proceso es la existencia de moléculas transportadoras

que se combinan con el sustrato mediante la formación de enlaces o interacciones específicas permitiendo el paso del mismo a través de la membrana. Algunos fármacos pueden utilizar este sistema de transporte, siempre y cuando sus características estructurales sean lo suficientemente próximas a las de las moléculas endógenas que son absorbidas mediante este mecanismo.

Un mecanismo muy relacionado con el anterior es el de *transporte activo*. Tiene en común con la difusión facilitada el que se utilizan moléculas transportadoras para facilitar el paso a través de las membranas. Sin embargo, a diferencia del proceso anterior, el paso de solutos tiene lugar en contra de un gradiente de concentración o de potencial. Es, por tanto, un proceso que lleva asociado un gasto de energía. La energía requerida suele provenir de su acoplamiento con algún proceso enzimático exotérmico como, por ejemplo, los mediados por ATP-asas (Figura 3.9).

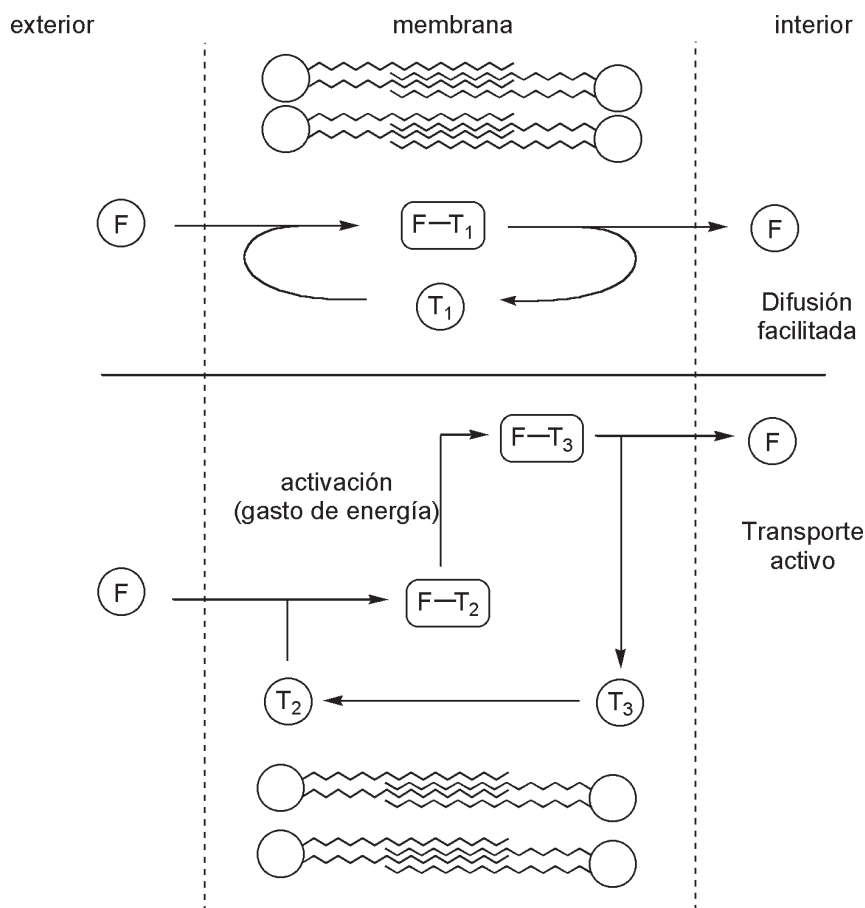


Figura 3.9. Comparación esquemática de los mecanismos de transporte a través de membrana; F es el fármaco y T₁, T₂ y T₃ representan moléculas transportadoras.

Tanto la difusión facilitada como el transporte activo son procesos saturables, es decir, se alcanza una velocidad máxima que es independiente de la concentración de sustrato. Esta es la característica de los procesos mediados por transportadores (Figura 3.8b). Por otra parte, la interacción con las moléculas transportadoras puede dar lugar a un proceso enantioselectivo, por el que se manifieste una selectividad frente al transporte de uno de los enantiómeros en el caso de una mezcla racémica (Capítulo 5).

3.3. SOLUBILIDAD EN AGUA

La solubilidad de un fármaco en agua es un factor muy importante, tanto a escala biológica como en las manipulaciones galénicas requeridas para su inclusión en la forma farmacéutica más adecuada para su uso terapéutico.

Una de las propiedades estructurales que condiciona la solubilidad en agua de una molécula es la presencia de grupos funcionales capaces de dar lugar a la formación de *enlaces por puente de hidrógeno* (Capítulo 4). En el seno de agua, dichos enlaces se forman de modo prácticamente exclusivo con el disolvente, pudiendo distinguirse entre enlaces de tipo dador (debidos a la presencia de heteroátomos con pares de electrones no compartidos) y enlaces de tipo aceptor (debidos a la presencia de átomos de hidrógeno débilmente ácidos unidos por enlace covalente a un heteroátomo electronegativo).

Aunque no existe ningún método cuantitativo sencillo para estimar la solubilidad de una molécula en agua, se ha desarrollado un método empírico basado en la capacidad de solubilización que ejerce cada grupo funcional en la molécula considerada. Así, se puede asignar empíricamente un «potencial disolvente» a cada grupo funcional, expresado como el número de átomos de carbono que es capaz de disolver. A efectos prácticos se considera un compuesto «soluble en agua» cuando pueden alcanzarse concentraciones del 35% a pH neutro. En la Tabla 3.1 se indica el «potencial disolvente» de los grupos funcionales más corrientes, y en la Figura 3.10 algunos ejemplos de la aplicación de esta regla empírica.

Tabla 3.1. «Potencial disolvente» de algunos grupos funcionales.

cada grupo	disuelve
amonio ($=\text{N}^+=$), carboxilato ($-\text{COO}^-$)	> 6 carbonos
alcohol, fenol ($-\text{OH}$)	3 - 4 carbonos
amina ($-\text{N}=\text{}$), ácido carboxílico ($-\text{COOH}$), éster ($-\text{COOR}$)	3 carbonos
amida ($-\text{CO}-\text{NH}-$)	2 -3 carbonos
éter ($\text{R}-\text{O}-\text{R}'$), aldehído ($-\text{CHO}$), cetona ($\text{R}-\text{CO}-\text{R}'$) urea ($=\text{N}-\text{CO}-\text{N}=\text{}$), carbamato ($\text{RO}-\text{CO}-\text{N}=\text{}$)	2 carbonos

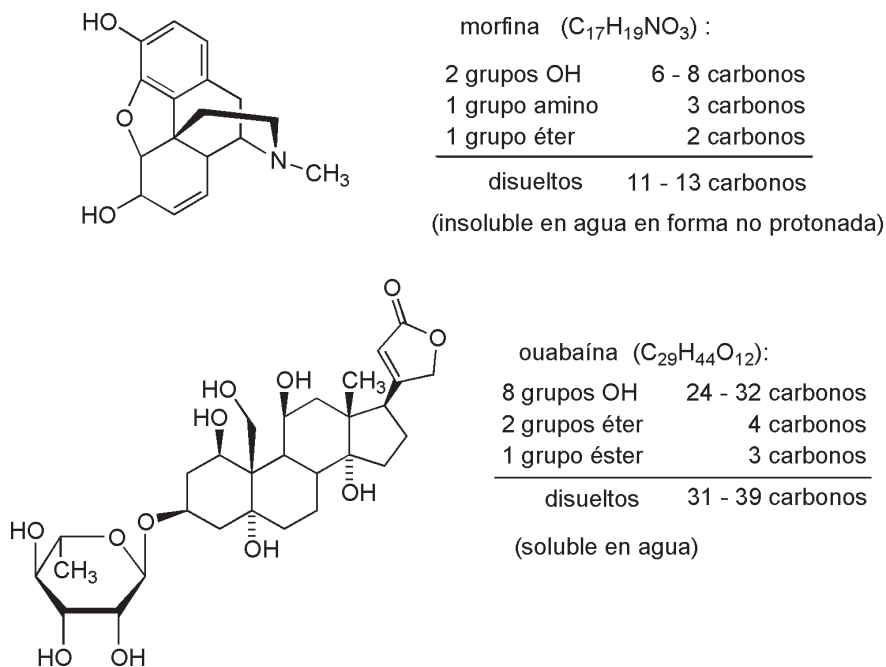


Figura 3.10. Predicción de la solubilidad en agua sobre la base del «potencial disolvente» de los grupos funcionales.

Las reglas empíricas indicadas anteriormente deben aplicarse con precaución. Un ejemplo de ello lo encontramos en las propiedades de solubilidad del aminoácido tirosina, un compuesto muy polar con un grupo fenol, un grupo carboxilato y un grupo amina, cuyo «potencial disolvente» es del orden de 10 átomos de carbono. Sin embargo, la tirosina (Figura 3.11) es prácticamente insoluble en agua debido, en gran medida, a la fuerza de los enlaces intramoleculares entre los grupos carboxilato y amina, ambos ionizados, así como a la gran estabilidad de la estructura cristalina iónica. Basta con bloquear uno de los dos grupos iónicos, por protonación (en medio ácido) o desprotonación (en medio básico), para que tenga lugar la solubilidad esperada. De la observación de este comportamiento puede concluirse que, en las moléculas capaces de ionizarse (ácidos y bases orgánicos), la solubilidad en agua de las formas ionizadas es muy superior a la de las formas neutras (véase Apartado 3.4).

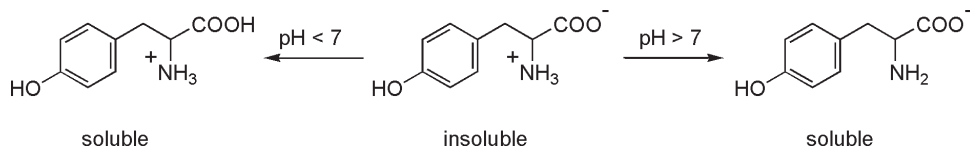


Figura 3.11. Estructura del aminoácido tirosina en función del pH del medio.

3.4. GRADO DE IONIZACIÓN

En los fármacos ionizables, el paso a través de las membranas lipídicas está condicionado por su *grado de ionización*. En los fármacos capaces de establecer un equilibrio ácido-base por protonación o desprotonación, sólo la fracción de fármaco no ionizado, más liposoluble, es capaz de difundir pasivamente a través de la membrana (Figura 3.12).

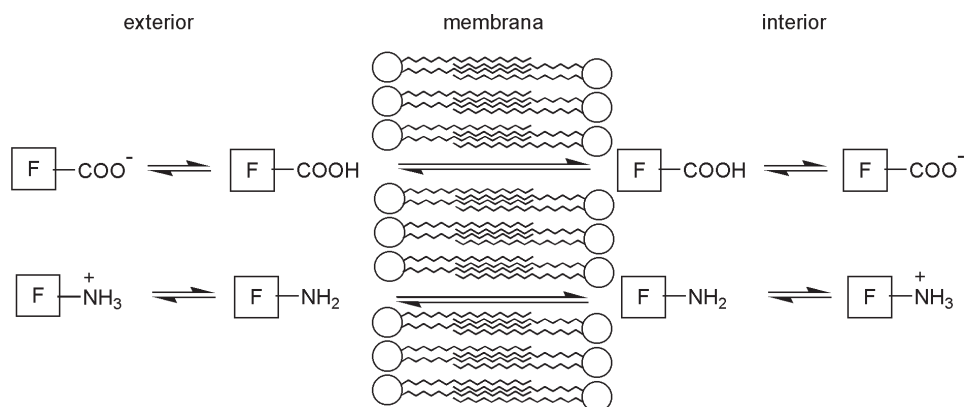
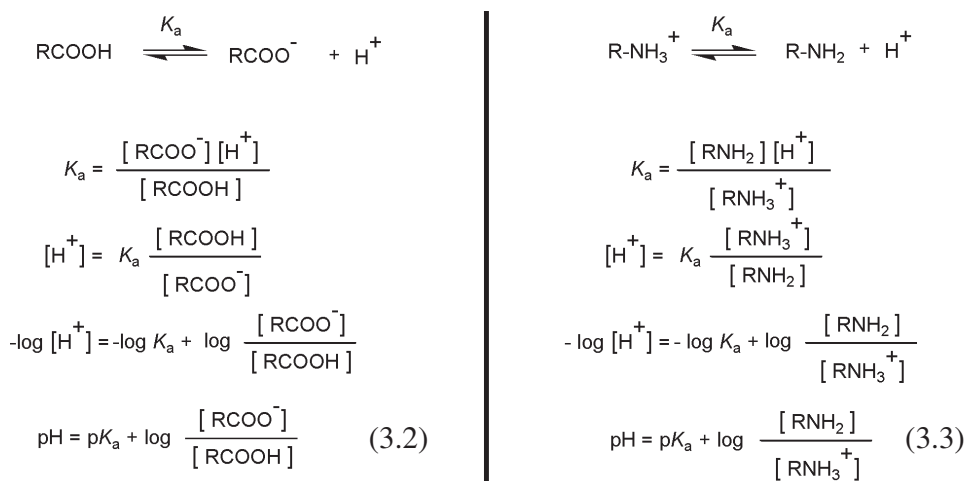


Figura 3.12. Representación esquemática de la difusión pasiva de un fármaco con un grupo ionizable.

Así, la absorción de ácidos y bases depende de su constante de disociación (expresada como pK_a) y del pH del medio², los cuales están relacionados según la ecuación de Henderson-Hasselbach, como se indica en las ecuaciones 3.2 y 3.3, para ácidos y bases, respectivamente.



Deducción de la ecuación de Henderson-Hasselbach para la ionización de ácidos y de bases.

En cuanto al grado de ionización (ecuaciones 3.4 y 3.5), este puede deducirse fácilmente a partir de las ecuaciones anteriores.

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{p}K_a + \log \frac{[\text{RCOO}^-]}{[\text{RCOOH}]} \\ \% \text{ ionización} &= \frac{[\text{RCOO}^-]}{[\text{RCOO}^-] + [\text{RCOOH}]} \times 100 \\ \% \text{ ionización} &= \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{p}K_a - \text{pH})} \\ \alpha = \text{grado de ionización} &= \frac{\% \text{ de ionización}}{100} \\ \alpha &= \frac{1}{1 + \text{antilog}(\text{p}K_a - \text{pH})} \quad (3.4) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{p}K_a + \log \frac{[\text{RNH}_2]}{[\text{RNH}_3^+]} \\ \% \text{ ionización} &= \frac{[\text{RNH}_3^+]}{[\text{RNH}_3^+] + [\text{RNH}_2]} \times 100 \\ \% \text{ ionización} &= \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{pH} - \text{p}K_a)} \\ \alpha = \text{grado de ionización} &= \frac{\% \text{ de ionización}}{100} \\ \alpha &= \frac{1}{1 + \text{antilog}(\text{pH} - \text{p}K_a)} \quad (3.5) \end{aligned}$$

Deducción del grado de ionización para ácidos y para bases.

Como es lógico, los fármacos de naturaleza iónica (sales de amonio cuaternario, por ejemplo) atravesarán difícilmente las membranas lipídicas, lo que puede aprovecharse para limitar su distribución. Tal es el caso de ciertas aminas anticolinérgicas y antiespasmódicas de acción exclusivamente periférica, cuyos efectos centrales, como consecuencia del paso a través de la barrera hematoencefálica, desaparecen al cuaternizar el átomo de nitrógeno.

3.5. SOLUBILIDAD EN LÍPIDOS: COEFICIENTE DE REPARTO

Por ser el plasma una disolución acuosa, la primera exigencia para el transporte de un fármaco hasta su lugar de acción es su solubilidad en agua. No obstante, el fármaco debe ser también capaz de atravesar la barrera lipídica que representa la membrana celular. El balance entre la *hidrofilia*, o solubilidad en agua, y la *lipofilia* (solubilidad en lípidos) se expresa por medio de un parámetro fisicoquímico denominado *coeficiente de reparto* (**P**). El coeficiente de reparto se expresa según la ecuación 3.6:

$$P = \frac{\text{solubilidad en } n\text{-octanol}}{\text{solubilidad en tampón fosfato (pH = 7,4)}} \quad (3.6)$$

La solubilidad del compuesto en cada una de las fases, *n*-octanol y agua tamponada (pH = 7,4), se determina sobre la base de la concentración alcanzada después de someterlo a un proceso de reparto entre ambos disolventes. El

n-octanol se elige como modelo de disolvente con propiedades fisicoquímicas semejantes a las de una membrana biológica. En efecto, si consideramos la estructura del *n*-octanol podemos apreciar una «cabeza hidrófila» (el grupo hidroxilo) y una «cola hidrófoba» (la cadena de *n*-octano), análogamente a los fosfolípidos constituyentes de la membrana (Apartado 3.1). El coeficiente de reparto (**P**) permite cuantificar el balance entre la hidrofilia y la lipofilia de una molécula. Así, los valores de **P** > 1 indican que el compuesto es más soluble en lípidos que en agua y se dice que es *lipófilo* o *hidrófobo*. Por el contrario, los valores de **P** < 1 indican una mayor solubilidad en agua que en lípidos, característica común de los compuestos *hidrófilos*.

En los compuestos que se ionizan, el coeficiente de reparto determinado experimentalmente a pH = 7,4 ($P_{\text{experimental}}$) debe corregirse para tener en cuenta el grado de ionización (α) a ese pH. Dicho coeficiente de reparto experimental se denomina *coeficiente de distribución* (D). Su relación con el coeficiente de reparto de la forma neutra no ionizada (P) se expresa de acuerdo con la ecuación 3.7.

$$P = \frac{P_{\text{experimental}}}{1 - \alpha} = \frac{D}{1 - \alpha} \quad (3.7)$$

3.6. PREDICCIÓN DE LA ABSORCIÓN ORAL A PARTIR DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS: REGLAS DE LIPINSKI

Durante los últimos años, los procesos de diseño y optimización de fármacos han permitido establecer, de modo empírico, que la mayor parte de los fármacos activos por vía oral presentan ciertas similitudes en determinados parámetros fisicoquímicos y estructurales. Este es el origen de las denominadas *reglas de Lipinski*, también llamadas «reglas de los 5» por la relación de múltiplos de 5 que han de cumplir las propiedades consideradas (Figura 3.13). Así, a partir de un amplio grupo de fármacos activos por vía oral, extraídos por Lipinski del «World Drug Index», la correlación de algunas de sus propiedades físicas o químicas ha permitido determinar estadísticamente que los fármacos con un mejor perfil de absorción oral, relacionado con su capacidad para atravesar membranas lipídicas, son los que presentan un buen balance entre el peso molecular, la solubilidad en lípidos y la solubilidad en agua. Estas propiedades pueden expresarse cuantitativamente por medio de los descriptores indicados en la Figura 3.13.

Dado que el coeficiente de reparto puede calcularse con una buena aproximación tanto a partir del método de Hansch como del de Moriguchi (Capítulo 8), las reglas de Lipinski se consideran en la actualidad un buen criterio predictivo para la selección de moléculas con potencial utilidad terapéutica en los procesos de búsqueda de nuevos fármacos. En general, cuanto más se

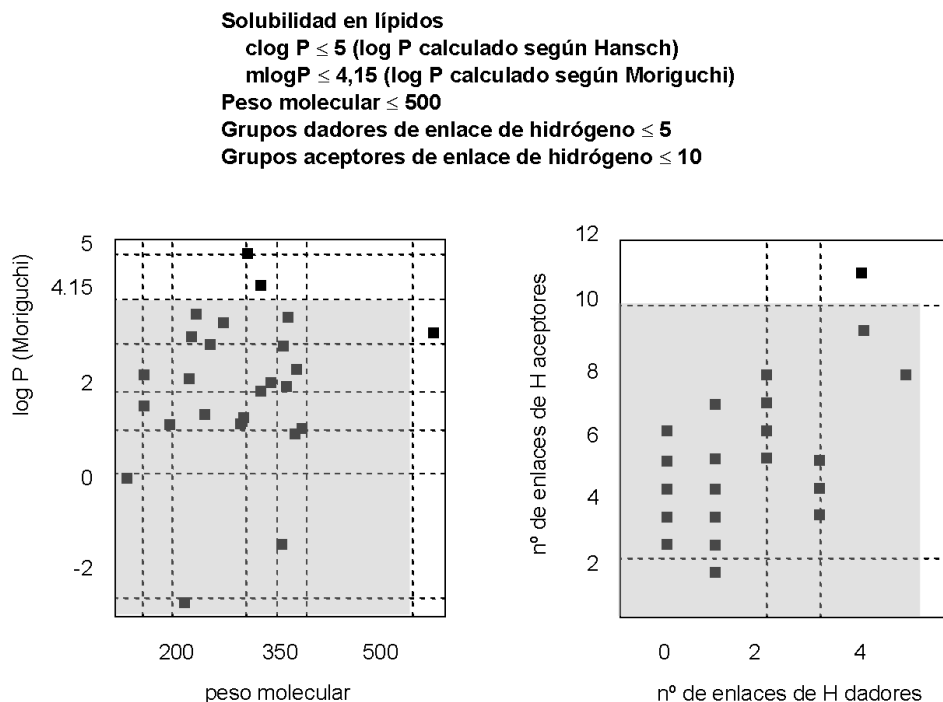


Figura 3.13. Parámetros para una buena absorción oral según Lipinski.

aleje una molécula de los parámetros indicados por las reglas de Lipinski, tanto menor será la probabilidad de que pueda superar con éxito las etapas más avanzadas del desarrollo (Capítulo 6). Por esta razón, las moléculas que se acomodan a las reglas de Lipinski se dice que presentan «propiedades de fármaco» (*drug-like properties*), lo que se considera un buen punto de partida para las etapas de desarrollo posteriores. Por último, es interesante destacar que, a pesar del desarrollo de métodos computacionales más sofisticados, ninguno de ellos supera las reglas de Lipinski en sencillez ni se emplea tan extensamente como estas.

3.7. FIJACIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

La fijación del fármaco a proteínas plasmáticas condiciona en gran medida la distribución del mismo, ya que altera sensiblemente su concentración en forma libre, que es la que está en disposición de acceder a su lugar de acción.

La albúmina sérica es una proteína que representa alrededor del 60% del total de proteínas plasmáticas y a ella se unen de forma no específica, pero en ocasiones de forma estereoselectiva, muchos fármacos, algunos en proporciones elevadas. Asimismo, la glicoproteína ácida α_1 muestra elevada afinidad

frente a fármacos de naturaleza básica, por lo que la fijación a proteínas plasmáticas será un parámetro a tener en cuenta para la determinación de la fracción libre en plasma de un fármaco.

Notas

1. La biodisponibilidad es un indicador de la magnitud y de la velocidad de absorción de un fármaco, medidas a través de las curvas de nivel plasmático. También se considera como el porcentaje de la dosis del fármaco que se absorbe a partir de la forma de administración empleada.
2. Las variaciones de pH entre distintas zonas del organismo son muy notables. En el plasma, el pH medio es de 7,4 («pH fisiológico»). En el sistema digestivo oscila entre valores de 1-3 en el estómago, debido a la secreción clorhídrica, a valores de alrededor de 8 en el intestino delgado, donde los procesos de absorción son más importantes. Por ello, la absorción de un fármaco no es igualmente efectiva en las distintas partes del sistema digestivo, lo que debe tenerse en cuenta en la elección de la vía de administración.

Interacciones entre los fármacos y sus dianas biológicas

4.1. CONCEPTO DE DIANA BIOLÓGICA. NATURALEZA QUÍMICA

La diana biológica, en un contexto amplio, puede definirse como el lugar del organismo en el que un fármaco ejerce su acción. Como ya se discutió en el capítulo anterior, para alcanzar esa diana desde la fase externa, el fármaco debe atravesar una serie de compartimentos, inconcretos en cuanto a su número y a su naturaleza, lo que requiere el establecimiento de una serie de equilibrios termodinámicos entre regiones de naturaleza lipídica (membranas) y acuosas (fluidos intra e intercelulares).

El estudio del mecanismo de acción de los fármacos requiere el conocimiento de los procesos químicos que tienen lugar a *escala molecular* entre el fármaco y su diana biológica. En este contexto, si bien el lugar de acción de los fármacos puede ser muy diverso, no lo es tanto la naturaleza química de la diana biológica en la que se generan las respuestas biológicas a las que el fármaco debe su utilidad terapéutica. De un modo general, la mayoría de las dianas biológicas conocidas pertenecen a uno de los siguientes tipos de biomoléculas: lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

4.2. LÍPIDOS: ACCIONES INESPECÍFICAS SOBRE LA MEMBRANA CELULAR

El número de fármacos que actúan directamente sobre los lípidos de membrana es relativamente pequeño y, en general, dan lugar a una alteración de las propiedades fisicoquímicas de la misma. Muchos antisépticos y algunos

antibióticos actúan de acuerdo con un mecanismo de este tipo. Entre los primeros, se emplean diversos detergentes, tanto aniónicos como catiónicos, cuyo carácter tensioactivo es responsable de la muerte de la célula bacteriana por lisis. El *cloruro de cetiltrimetilamonio* y el *cloruro de benzalconio* son ejemplos típicos, así como la *clorhexidina*, una doble biguanida que a bajas concentraciones provoca la muerte celular por interacción con componentes de la pared celular bacteriana (Figura 4.1).

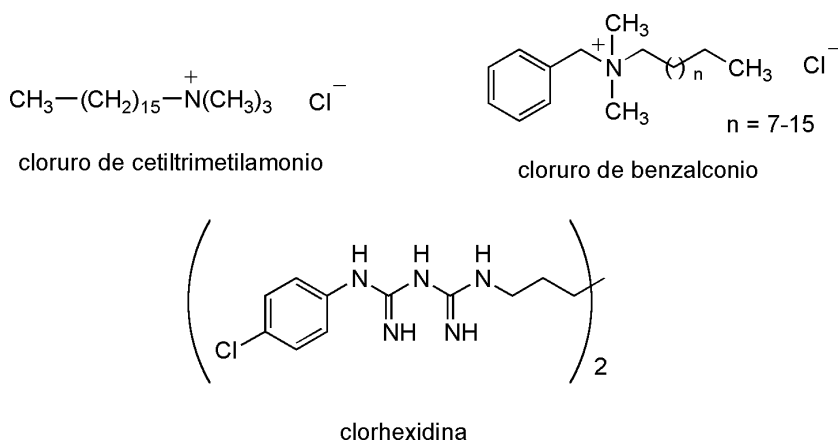


Figura 4.1. Tensioactivos catiónicos utilizados como antisépticos.

Entre los antibióticos, mencionaremos aquí los de naturaleza poliénica, como la *anfotericina B*, que se emplea preferentemente como antifúngico, así como ciertos antibióticos ionóforos, como la *valinomicina* (Figura 4.2). La anfotericina B es una molécula peculiar en la que la mitad de su estructura está constituida por un sistema poliénico de naturaleza hidrófoba, mientras que la otra mitad es de naturaleza hidrófila, debido a la presencia de un sistema polihidroxilado. Esta naturaleza anfifílica permite la formación de canales a través de la membrana por asociación de diversas unidades. Dichos canales permiten la salida del contenido citoplasmático de la célula del hongo, con la consiguiente muerte celular.

El mecanismo de acción de la valinomicina es algo distinto y está relacionado con su capacidad para complejar iones —especialmente potasio— que se colocan en el interior del macrociclo y quedan así envueltos por un anillo lipófilo. El antibiótico actúa, por tanto, como transportador de iones potasio a través de la membrana, con la consiguiente alteración de la permeabilidad celular (carácter ionóforo). Es interesante señalar que la selectividad sodio/potasio es de 1:10.000, debido a la mayor facilidad de desolvatación del potasio con relación al sodio. En efecto, aunque el radio iónico del sodio es menor, el ion sodio hidratado no puede acomodarse en el interior de la estructura de la valinomicina, ya que es más grande que el ion potasio desolvatado (Na^+ solvatado: 1,8 Å; K^+ desolvatado: 1,2 Å).

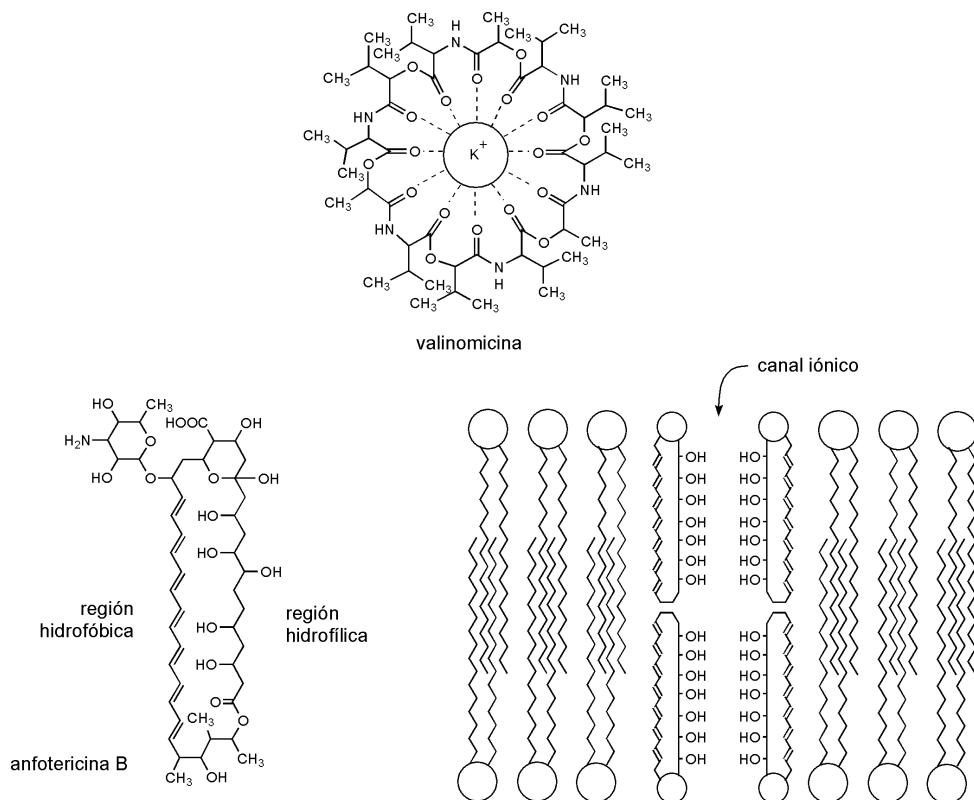


Figura 4.2. Estructuras de la valinomicina y de la anfotericina B.

4.3. PROTEÍNAS: ENZIMAS Y RECEPTORES DE MEMBRANA

Las proteínas constituyen una amplia familia de macromoléculas fundamentales en la estructura y funcionamiento de la célula. Si bien su conocimiento es esencial para entender el mecanismo de acción de muchos fármacos, una descripción detallada de la estructura y función de las proteínas queda fuera del alcance de esta obra, por lo que remitimos al lector a otros textos básicos en la materia.

4.3.1. Enzimas

Las enzimas son proteínas responsables de los procesos catalíticos en el medio biológico. Como todo catalizador, la función de una enzima es la de reducir la energía de activación de una reacción química, lo que conlleva un aumento de la velocidad de la misma, expresada por la constante de velocidad (k). Es importante recordar que los catalizadores, además de recuperarse inalterados

al final del proceso catalítico, no modifican la constante de equilibrio de la reacción (K), ya que la energía de los productos finales e iniciales no experimenta variación con relación al proceso no catalizado. Esto equivale a afirmar que las reacciones catalizadas no siguen un curso distinto al de las no catalizadas, sino que transcurren a mayor velocidad (Figura 4.3).

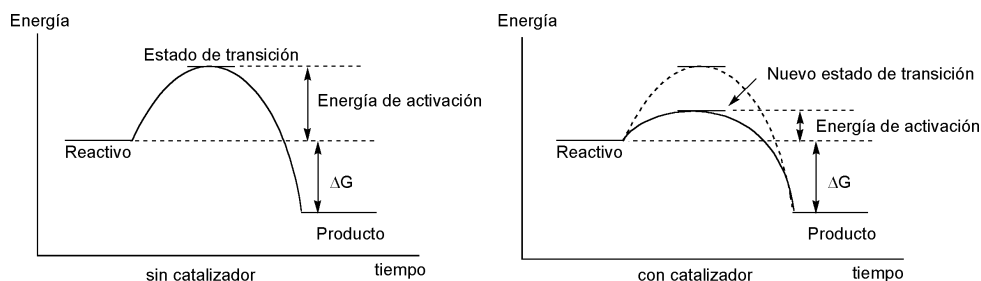


Figura 4.3. Diagrama comparativo del perfil de energía de una reacción química en ausencia y en presencia de un catalizador.

A escala molecular, son diversos los mecanismos por los que un catalizador es capaz de disminuir la energía de activación de una reacción química. Entre ellos, cabe destacar su capacidad para proporcionar un entorno adecuado (el centro activo) para que la reacción química tenga lugar. Para ello, participan en el acercamiento y orientación de los reactivos de modo que se pueda alcanzar más fácilmente (con menor gasto energético o energía de activación) el estado de transición del proceso. En ocasiones contribuyen a debilitar ciertos enlaces de los reactivos o bien participan en el mecanismo del proceso por formación de nuevos enlaces transitorios entre el sustrato y la enzima.

Es interesante destacar la naturaleza reversible de los procesos enzimáticos. Es decir, las enzimas pueden catalizar tanto la reacción directa como la inversa, alcanzándose un equilibrio cuya posición será independiente del camino seguido.

La naturaleza de los mecanismos enzimáticos es inherente a las características estructurales de las propias enzimas. Así, por tratarse de proteínas, su estructura terciaria determina la naturaleza tridimensional del centro activo y explica la especificidad respecto al sustrato que se observa en la mayoría de ellos. Por otra parte, en el centro activo se encontrarán diversos aminoácidos cuyos restos funcionales serán determinantes para el establecimiento de interacciones con los reactivos, bien de tipo enlazante (consistentes en el anclaje y la orientación adecuada del sustrato, Apartado 4.5) o bien de tipo catalítico, por las que ciertos restos de aminoácidos pueden participar en el mecanismo de la reacción (Figura 4.4).

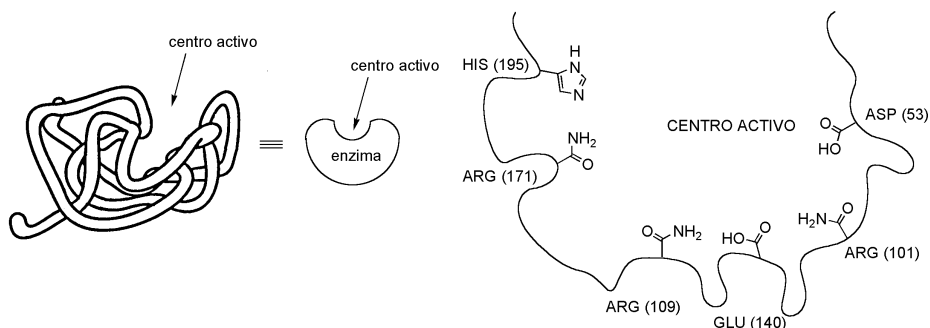
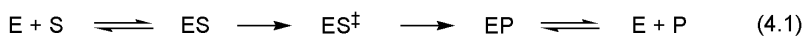


Figura 4.4. Esquema representativo del centro activo de la enzima lactato-deshidrogenasa.

4.3.2. Interacción de los fármacos con enzimas: diseño de inhibidores enzimáticos

El diseño de inhibidores enzimáticos representa una de las estrategias de diseño de fármacos más actuales. Una prueba de ello es que prácticamente la tercera parte de los cincuenta fármacos más vendidos en el mundo en la actualidad son inhibidores enzimáticos.

El proceso cinético más simple para una reacción enzimática puede plantearse de acuerdo con la ecuación 4.1, cuyo perfil de reacción se indica en la Figura 4.5.



E : enzima

S : sustrato

ES : complejo enzima-sustrato

$ES^{\ddagger}$: estado de transición

EP : complejo enzima-producto

P : producto de la reacción

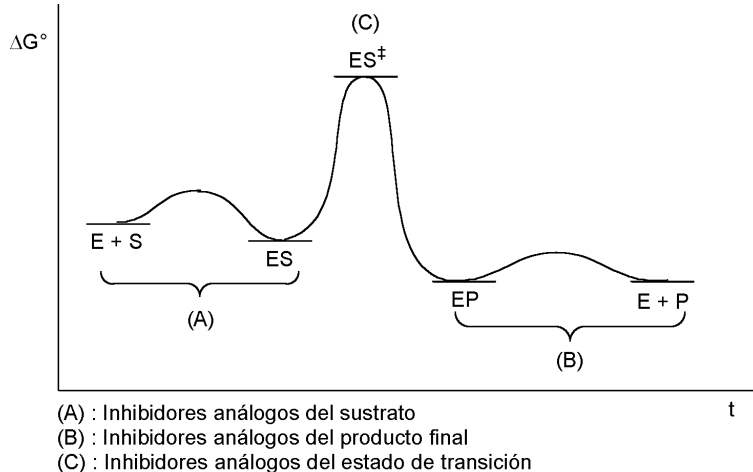


Figura 4.5. Coordenada de reacción de un proceso enzimático.

De acuerdo con la cinética del proceso, pueden distinguirse tres aproximaciones para el diseño de inhibidores enzimáticos:

a) *Análogos del sustrato*: Dado que el sustrato de la reacción es la primera especie implicada en la interacción con la enzima, el diseño de análogos estructurales del sustrato como inhibidores enzimáticos potenciales representa una de las aproximaciones más clásicas. No obstante, una limitación inherente a este concepto es que no suelen tenerse en cuenta los posibles cambios conformacionales del sustrato en su interacción con el centro activo de la enzima, lo que puede conducir al diseño de análogos de escasa afinidad.

b) *Análogos del producto final*: Se rige por principios semejantes a los indicados en el apartado anterior y presenta las mismas limitaciones.

c) *Análogos del estado de transición*: Es la aproximación más eficaz ya que representa el estado de mayor afinidad entre la enzima y el sustrato. La dificultad asociada al diseño de este tipo de inhibidores es que se requiere un conocimiento exacto del mecanismo de la reacción a inhibir así como de la geometría y la naturaleza estérica y electrónica del estado de transición del proceso.¹ Aunque, en sentido estricto, nunca podrá sintetizarse un verdadero análogo de un estado de transición, se podrán diseñar moléculas que incorporen algunos elementos estructurales propios del mismo. En el Capítulo 23 se describirán algunas familias de fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en este principio.

4.3.3. Naturaleza de la inhibición enzimática

Los inhibidores enzimáticos pueden clasificarse según distintos criterios. En función de la estabilidad de su unión con la enzima se clasifican en *reversibles* e *irreversibles*, mientras que según sea su relación con el sustrato natural de la reacción se clasifican en *competitivos* y *no competitivos*.

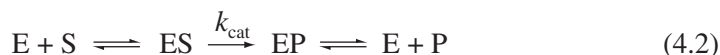
4.3.3.1. Inhibidores reversibles

Los inhibidores reversibles, como su nombre indica, dan lugar a una inhibición temporal de la enzima. En general, ello se consigue por formación de enlaces no covalentes con la enzima, pudiendo establecerse dos categorías de inhibidores:

a) *Competitivos*: compiten directamente con el sustrato por el centro activo de la enzima.

b) *No competitivos*: el sustrato y el inhibidor tienen centros de unión distintos con la enzima, por lo que no se establece competencia con el centro activo (inhibición alostérica).

El tipo de inhibición puede determinarse en cada caso en función de parámetros cinéticos, de acuerdo con la ecuación de Michaelis-Menten (ecuaciones 4.2 y 4.3 y Figura 4.6).



$$v = \frac{[E_0][S]k_{\text{cat}}}{K_M + [S]} \quad (4.3)$$

$$v_{\text{max}} = k_{\text{cat}}[E_0] \quad (4.4)$$

$$\frac{v}{v_{\text{max}}} = \frac{[S]}{K_M + [S]} \quad (4.5)$$

v : velocidad de reacción

v_{max} : velocidad máxima de reacción

$[E_0]$: concentración de la enzima

k_{cat} : constante de velocidad

K_M : constante de Michaelis-Menten

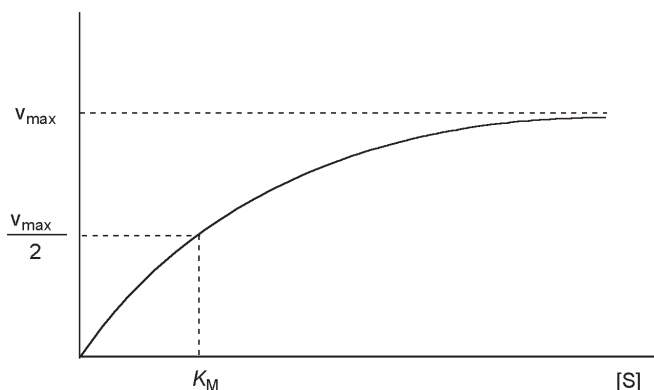


Figura 4.6. Perfil de la cinética de un proceso descrito por la ecuación de Michaelis-Menten. Obsérvese que K_M corresponde a la concentración de sustrato a la que se alcanza la mitad de la velocidad máxima.

El perfil de la curva indica que, a concentraciones bajas de sustrato, la velocidad de reacción sigue una cinética de primer orden respecto al sustrato. A concentraciones elevadas, la enzima se satura, se alcanza la velocidad máxima y la cinética es de orden cero respecto al sustrato.

Normalmente, se suele trabajar con una representación lineal de la ecuación de Michaelis-Menten, lo que facilita el cálculo de las constantes v_{max} y K_M . Una de las representaciones más corrientes es la de Lineweaver-Burk, que es la inversa de la ecuación de Michaelis-Menten (Figura 4.7).

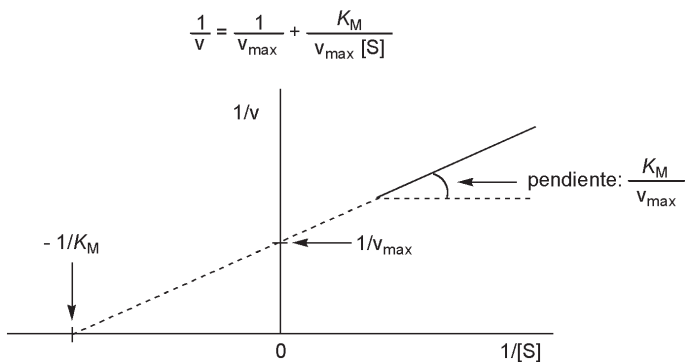


Figura 4.7. Representación de Lineweaver-Burk.

La representación gráfica de $1/v$ frente a $1/[S]$ es una recta que corta al eje de las abscisas en $-1/K_M$ y al de las ordenadas en $1/v_{\max}$. En presencia de un inhibidor reversible, la modificación de la representación de Lineweaver-Burk permite determinar el carácter competitivo o no competitivo de aquél (Figura 4.8).

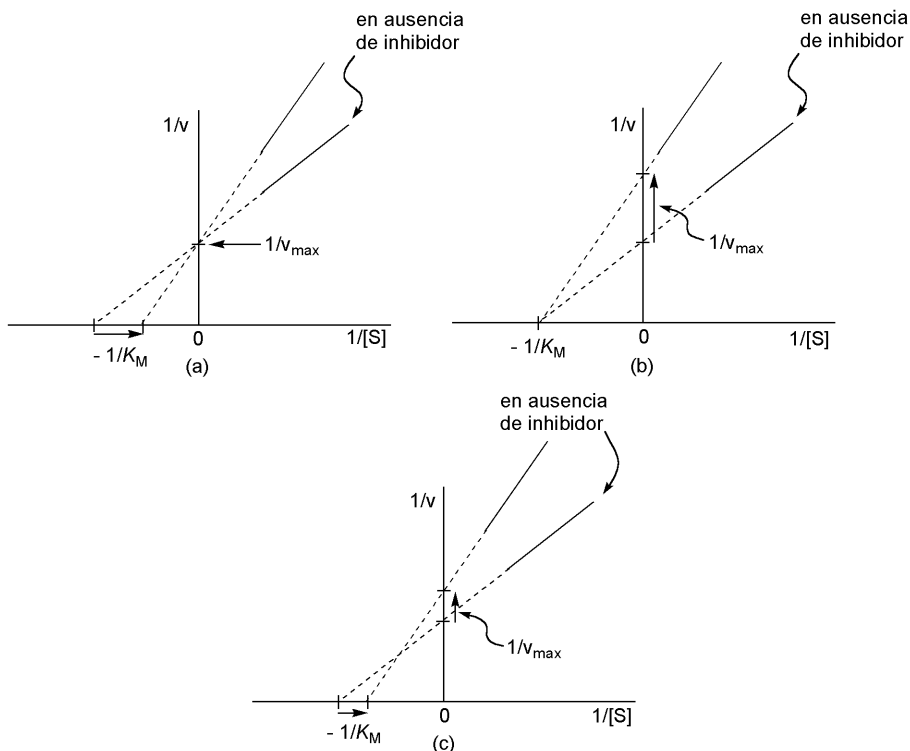


Figura 4.8. Representaciones de Lineweaver-Burk características de (a) inhibición reversible competitiva, (b) inhibición reversible no competitiva y (c) inhibición reversible mixta.

Como puede observarse en la Figura 4.8, en la inhibición competitiva aumenta K_M (disminuye la afinidad de la enzima por el sustrato) pero no se modifica la velocidad máxima de reacción. Por el contrario, en la inhibición no competitiva disminuye $v_{\max}$ y no se modifica K_M (no se modifica la afinidad de la enzima por el sustrato). En muchos casos, no obstante, se observan situaciones intermedias (c) que indican que la unión del sustrato y del inhibidor a la enzima no son procesos independientes.

4.3.3.2. Inhibidores irreversibles

La inhibición irreversible suele producirse por formación de enlaces covalentes entre el inhibidor y el centro activo de la enzima o bien entre el inhibidor y una zona alostérica que da lugar a un cambio conformacional no productivo en el centro activo. La ecuación 4.6 describe la cinética de este tipo de procesos.



Dada la elevada estabilidad del enlace covalente que se forma (Apartado 4.5.1), no es posible la regeneración química de la enzima, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de diseñar compuestos con interés terapéutico potencial. En ocasiones, es el propio producto de una reacción enzimática el responsable de la inhibición irreversible de la enzima que ha catalizado su formación. Los inhibidores diseñados de acuerdo con estos fundamentos reciben el nombre de *inhibidores latentes* y la inhibición a la que dan lugar se dice que es una *inhibición «suicida»* o *dependiente del mecanismo de la reacción enzimática*. Algunos inhibidores de las β -lactamasas (Capítulo 24) actúan de acuerdo con este mecanismo.

4.3.4. Receptores de membrana

Los receptores de membrana son proteínas especializadas que intervienen en los procesos de comunicación intercelular. La mayoría de ellos son componentes de la membrana celular —proteínas de membrana, glicopéptidos o glicolípidos (Capítulo 3, Apartado 3.1)— que se orientan hacia el exterior de la misma y que presentan la capacidad de interactuar selectivamente con ciertos ligandos o mensajeros químicos. La interacción ligando-receptor tiene lugar mediante la formación de enlaces (Apartado 4.5) en una zona de unión conceptualmente equivalente al centro activo de una enzima. Sin embargo, una diferencia muy importante con respecto a estos es que el ligando o mensajero que se enlaza al centro de unión no experimenta modificación química alguna, sino que desencadena una respuesta química dependiente de la naturaleza del receptor (Figura 4.9).

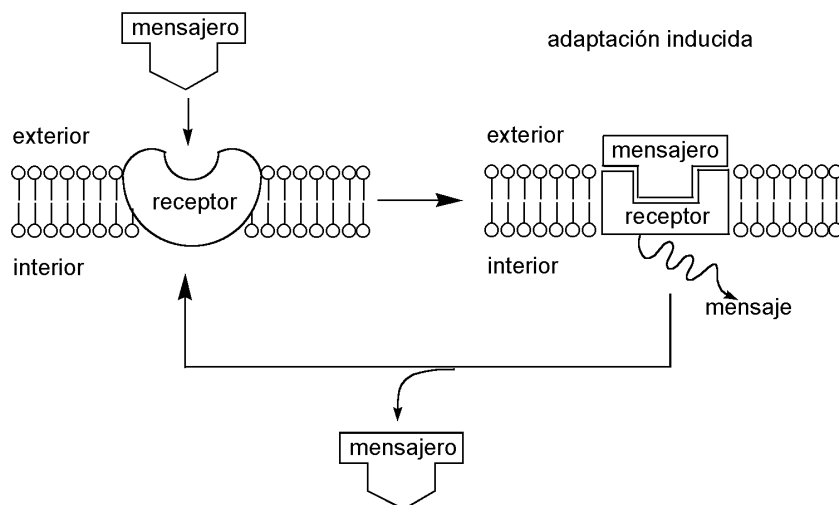


Figura 4.9. Esquema de la interacción entre un mensajero químico y un receptor de membrana.

Desde un punto de vista funcional, existen distintos tipos de receptores asociados a *enzimas de membrana* o a *canales iónicos*. Todos ellos son fundamentales en infinidad de procesos de comunicación intercelular, como por ejemplo los mediados por neurotransmisores. El conocimiento de los receptores es importante para el diseño de nuevos fármacos más eficaces y selectivos que puedan modular las respuestas derivadas de la acción del ligando o mensajero químico natural.

4.3.5. Interacciones de los fármacos con receptores de membrana: Teoría de la adaptación inducida

La aparición de una respuesta farmacológica asociada a la interacción de un fármaco sobre un receptor depende de la capacidad de aquél para inducir una serie de procesos bioquímicos resultantes de dicha interacción. Aunque se han postulado diversas teorías acerca del mecanismo por el que un fármaco o un ligando endógeno son capaces de inducir la aparición de una respuesta en su interacción con un receptor (véase Apartado 4.3.6), los conocimientos actuales sobre la estructura y función de las proteínas están de acuerdo con la teoría de Koshland de la *adaptación inducida* (alrededor de 1980). Según este modelo, tanto el fármaco como el receptor son especies flexibles capaces de experimentar cambios conformacionales con el fin de lograr su adaptación mutua en el proceso de unión. Es precisamente este cambio conformacional en la macromolécula receptora el que puede desencadenar la acción biológica, al permitir que esta se asocie a enzimas u otras moléculas reguladoras de un cambio bioquímico. La teoría de la adaptación inducida elimina definitivamente la

idea de rigidez asociada a la teoría de la «llave y la cerradura»² a la vez que adquiere importancia el proceso dinámico de formación de enlaces entre el fármaco y el receptor. Desde un punto de vista termodinámico, la energía desprendida en la formación de dichos enlaces permitirá el cambio conformacional en el fármaco y en el receptor hasta alcanzar el estado de máxima adaptación. Una consecuencia muy importante de esta adaptación es que la conformación del fármaco que acaba unida al receptor puede ser distinta de la conformación más abundante de dicho fármaco en el vacío o en disolución.

El modelo dinámico que supone la teoría de la adaptación inducida permite considerar los fármacos *agonistas* (los que actúan como el compuesto endógeno) como aquéllos capaces de estabilizar una *conformación productiva* del receptor, entendiendo como tal la responsable de la generación de una respuesta bioquímica determinada. Por el contrario, un fármaco *antagonista* dará lugar a la estabilización de una *conformación no productiva* del receptor, bien por acción directa sobre el lugar de unión del ligando natural del receptor (*antagonismo competitivo*) o bien por acción sobre una zona accesoria al centro de unión (*antagonismo no competitivo o alostérico*) (Figura 4.10).

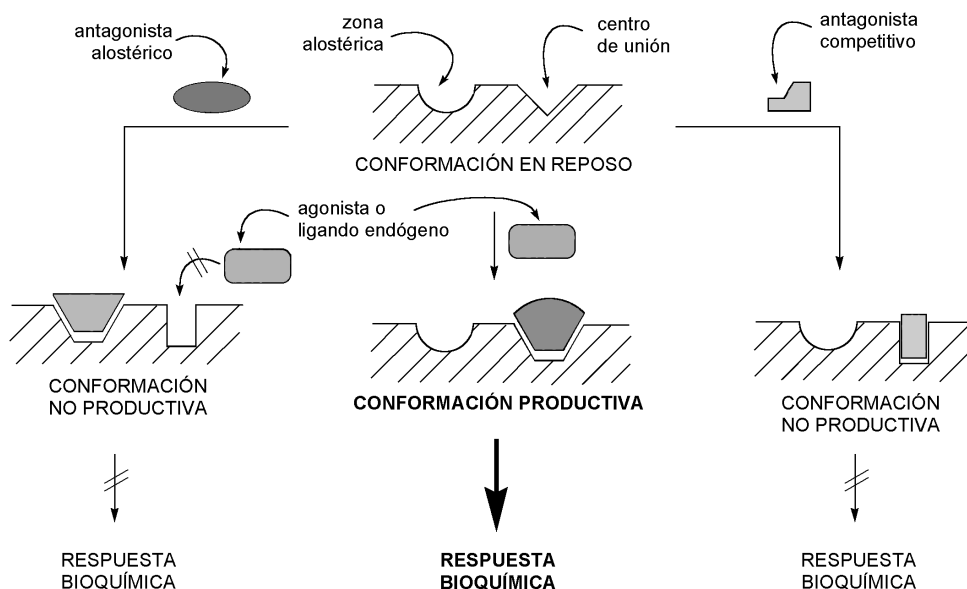


Figura 4.10. Modelos en la interacción de un ligando con un receptor.

En muchos casos, los fármacos no presentan un comportamiento que permita considerarlos como agonistas o antagonistas puros, ya que dan lugar a una activación del receptor de poca intensidad. Este fenómeno recibe el nombre de *agonismo parcial* y, en cuanto a la teoría de la adaptación inducida, puede interpretarse como consecuencia de la estabilización de una *conformación productiva de bajo nivel*.

Las tres situaciones consideradas anteriormente (agonismo, antagonismo y agonismo parcial) pueden tratarse cuantitativamente de acuerdo con la teoría clásica de Ariëns, desarrollada a partir de 1960, según la cual el efecto de un fármaco puede expresarse como un proceso químico del tipo:



$$E = \alpha [FR] \quad (4.8)$$

siendo **F** el fármaco, **R** el receptor, **FR** el complejo fármaco-receptor, **E** el efecto farmacológico, k_1 y k_2 las constantes de velocidad correspondientes a los procesos de asociación y disociación del fármaco con el receptor y α la *actividad intrínseca*, que cuantifica la eficacia o grado de productividad del complejo fármaco-receptor con relación a su capacidad para generar una respuesta determinada. De acuerdo con estos criterios, los fármacos *agonistas puros* son aquéllos que presentan valores de $\alpha = 1$, mientras que los *antagonistas puros* presentan valores de $\alpha = 0$. En consecuencia, un *agonista parcial* presenta valores de α intermedios ($0 < \alpha < 1$) y es capaz de reproducir parcialmente el efecto de los agonistas o antagonistas que actúan sobre el mismo receptor³. Como es lógico, las moléculas con capacidad para comportarse como ligandos endógenos de un receptor tienen, por definición, un valor de actividad intrínseca $\alpha = 1$.

El empleo de moduladores de la actividad de los receptores de membrana (agonistas y antagonistas) es complementario al de inhibidores enzimáticos (Figura 4.11). Supongamos que un ligando endógeno (B) desencadena una determinada respuesta biológica como resultado de su interacción con un receptor

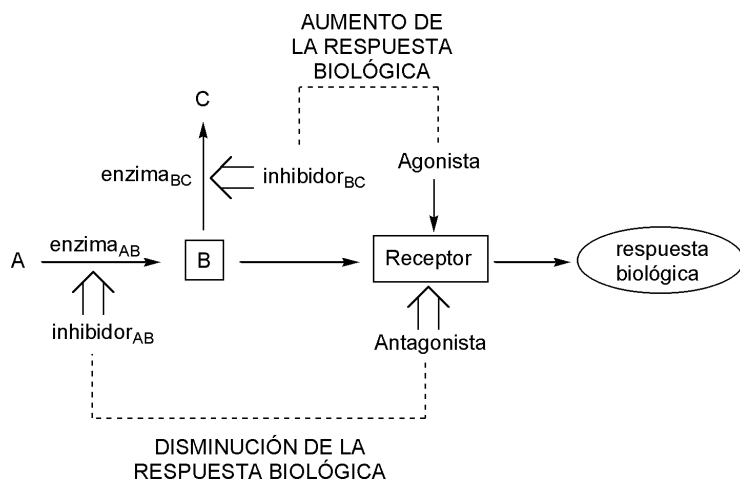


Figura 4.11. Complementariedad entre la inhibición enzimática y la acción directa sobre un receptor específico.

específico. Si tanto la biosíntesis de B a partir de A como su degradación a un metabolito inactivo C son procesos catalizados por enzimas específicos, el diseño de inhibidores enzimáticos selectivos de la conversión de B en C o de A en B será equivalente al empleo de agonistas (fármacos capaces de activar los mismos receptores a los que se une B) o de antagonistas (fármacos que impidan la unión de B con su receptor), respectivamente.

4.3.6. Procesos mediados a través de receptores

Como se ha indicado en el apartado anterior, la interacción de un fármaco agonista o de un ligando endógeno con un receptor da lugar a la estabilización de una conformación productiva del mismo, cuya respuesta bioquímica puede desencadenarse a través de distintos mecanismos. Así, el receptor puede estar ligado a un *canal iónico* y la interacción con el fármaco puede dar lugar a la estabilización de una estructura abierta o cerrada del mismo. En ocasiones, el receptor de membrana puede tener *capacidad catalítica* y producirse una activación o inhibición de la misma por interacción con el fármaco. Otras veces, el receptor está asociado a una proteína denominada *proteína G* que, a su vez, promueve la liberación de una segunda molécula mensajera. Por último, existen *receptores intracelulares* que regulan la expresión de diversos genes. En general, todos estos mecanismos conllevan procesos bioquímicos que producen una *amplificación* de la respuesta inicial. Es decir, una sola molécula del fármaco puede producir la activación en cascada de un sistema bioquímico determinado.

4.3.6.1. Canales iónicos

Algunos neurotransmisores y, en consecuencia, los fármacos diseñados para su modulación, actúan controlando canales iónicos. En general, los canales iónicos son proteínas constituyentes de la membrana celular que permiten el paso de iones a través de la misma. Tal y como se esquematiza en la Figura 4.12, las proteínas que forman parte de los canales iónicos atraviesan la membrana celular dejando una cavidad central de naturaleza hidrófila que permite el paso de los iones a su través.

Los receptores ligados a canales iónicos son capaces de controlar, por efecto alostérico, el estado de «canal abierto» o de «canal cerrado» y, en consecuencia, el flujo de iones a través de la membrana celular, con las consecuencias fisiológicas que ello implica. Así, en la Figura 4.13 se esquematiza la situación en la que, por interacción de un ligando con un receptor de membrana asociado a un canal iónico, este pasa de una conformación de «canal cerrado» a una de «canal abierto». Un mecanismo análogo permitiría explicar la situación contraria, esto es, el cierre de un canal como consecuencia de la interacción de un ligando con su receptor de membrana.

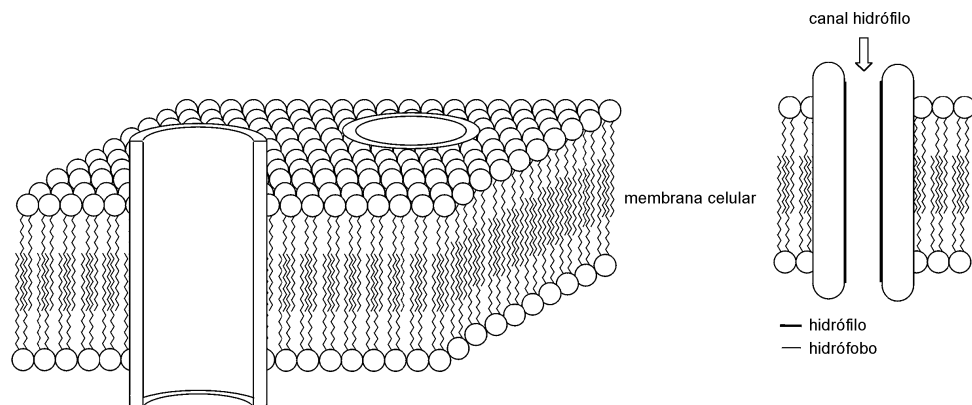


Figura 4.12. Representación esquemática de la estructura de un canal iónico.

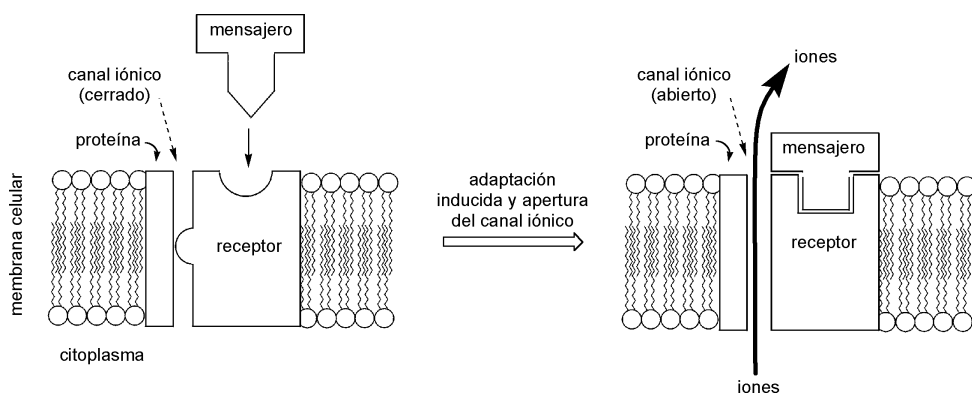


Figura 4.13. Mecanismo de acción de un mensajero (ligando endógeno o fármaco) sobre un canal iónico asociado a un receptor de membrana.

Pertenecen a este tipo de receptores los llamados receptores nicotínicos del neurotransmisor acetilcolina (Capítulo 10), el receptor 5-HT₃ de la serotonina (Capítulo 14) y los receptores de algunos de los aminoácidos neurotransmisores (Capítulo 15), entre otros. Todos ellos presentan similitudes estructurales que sugieren un origen biogenético común. Así, todos ellos son pentámeros constituidos por cinco subunidades ligeramente distintas según la especie y el receptor concreto de que se trate.

4.3.6.2. Receptores con actividad enzimática intrínseca

En este tipo de receptores, la unión de un ligando sobre el dominio extracelular del receptor desencadena la activación de un sistema enzimático localizado en el dominio intracelular de dicho receptor (Figura 4.14).

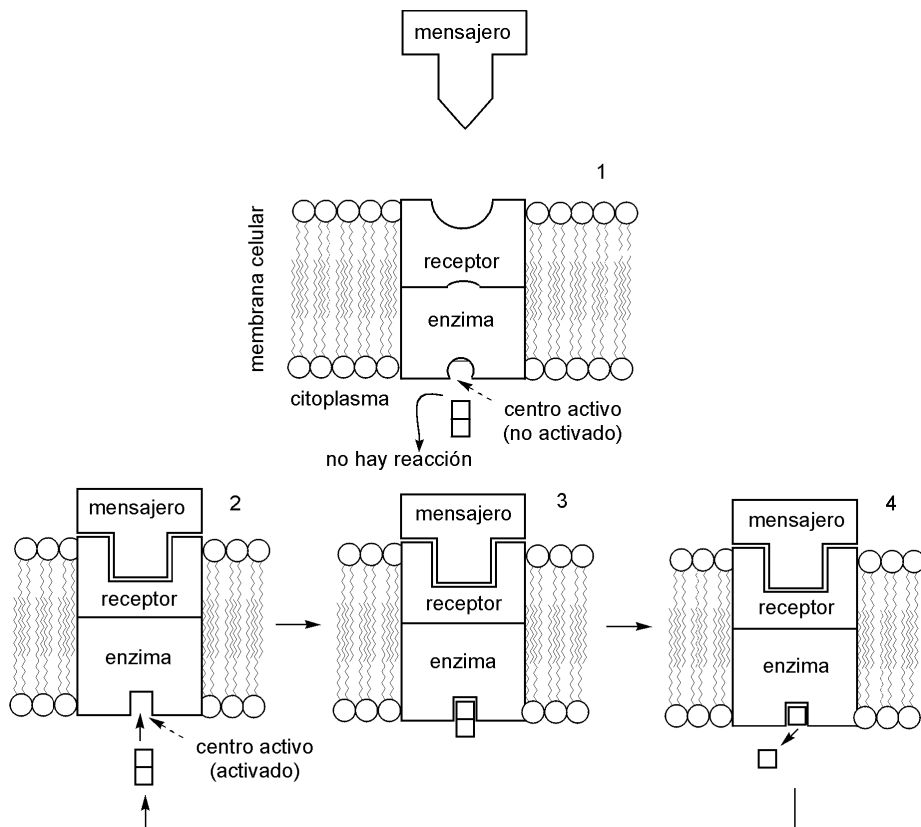


Figura 4.14. Mecanismo de activación de un sistema enzimático asociado a un receptor de membrana: (1) estado de reposo; (2) la enzima adquiere una conformación productiva por interacción del mensajero con el receptor; (3), (4): proceso enzimático y vuelta a (2).

Ciertas proteína-quinasas, guanil-ciclasas y tirosil-fosfatasa se activan mediante un mecanismo de este tipo. Por otra parte, la desactivación de un sistema enzimático asociado a un receptor de membrana también puede explicarse sobre la base de un mecanismo análogo (Figura 4.15).

4.3.6.3. Receptores ligados a proteínas G

Los receptores ligados a proteínas G conducen a la formación de mensajeros secundarios que son los responsables del desencadenamiento de las respuestas bioquímicas a nivel intracelular asociadas a la estimulación del receptor por su ligando o ligandos específicos. Mecánisticamente, las principales diferencias con respecto al modelo anterior consisten en la unión del complejo ligando-receptor con una proteína G, llamadas así por estar asociadas al nu-

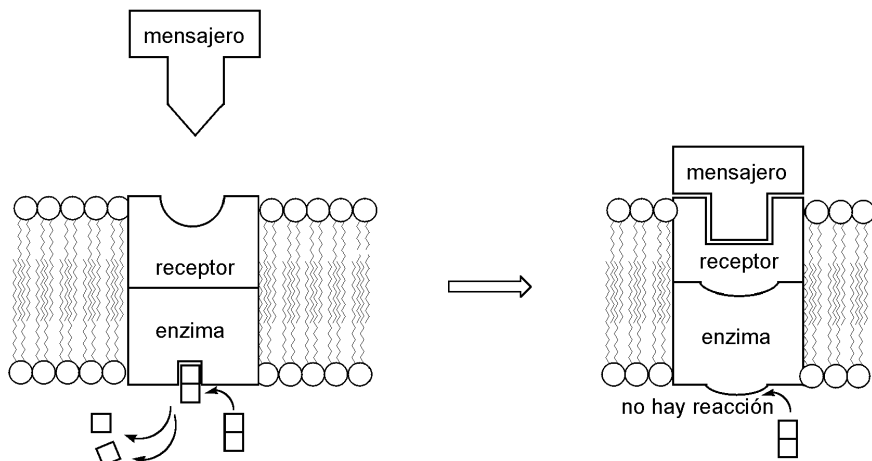


Figura 4.15. Desactivación de una enzima asociado a un receptor de membrana por acción de un mensajero.

cleótido de guanina GDP (Figura 4.16). Estas proteínas están compuestas por tres subunidades, denominadas α , β y γ . Tras la interacción de la proteína G con el complejo ligando-receptor, se derivan una serie de cambios conformacionales que conducen al intercambio de GDP por GTP y a la disociación del complejo α -GTP. Dicho complejo interacciona a continuación con un efector intracelular, adenilato-ciclase o bien fosfoinositidasa, dando lugar a su activación, con la consiguiente formación de los mensajeros secundarios AMP_c o bien 1,4,5-trifosfato de inositol (IP₃), respectivamente. El AMP_c es responsable de la activación de proteína-quinasas que, a su vez, activan determinadas enzimas por fosforilación⁴. Por su parte, el IP₃ da lugar al vaciado de las vesículas de almacenamiento de Ca²⁺, cuyo incremento a nivel intracelular es responsable de efectos tan diversos como la contracción de la musculatura lisa, la secreción glandular o la liberación de determinados neurotransmisores, por citar algunos de los más significativos. Por último, la hidrólisis de una unidad fosfato del complejo α -GTP conduce a la regeneración de la subunidad α -GDP y a su combinación con las subunidades β y γ para dar lugar nuevamente a la proteína G funcional (Figura 4.16).

Se han identificado una gran diversidad de neurotransmisores, polipéptidos y mediadores de procesos inflamatorios cuya actividad celular obedece a la interacción con un receptor de este tipo. Entre ellos, se encuentran el receptor muscarínico de la acetilcolina (Capítulo 10), los receptores adrenérgicos (Capítulo 11), los receptores dopaminérgicos (Capítulo 12) y los receptores de los opioides (Capítulo 16). Como ocurre con los receptores asociados a canales iónicos, a pesar de la existencia de ligeras variaciones estructurales que conducen a los diversos isorreceptores, la mayoría de ellos presentan características comunes.

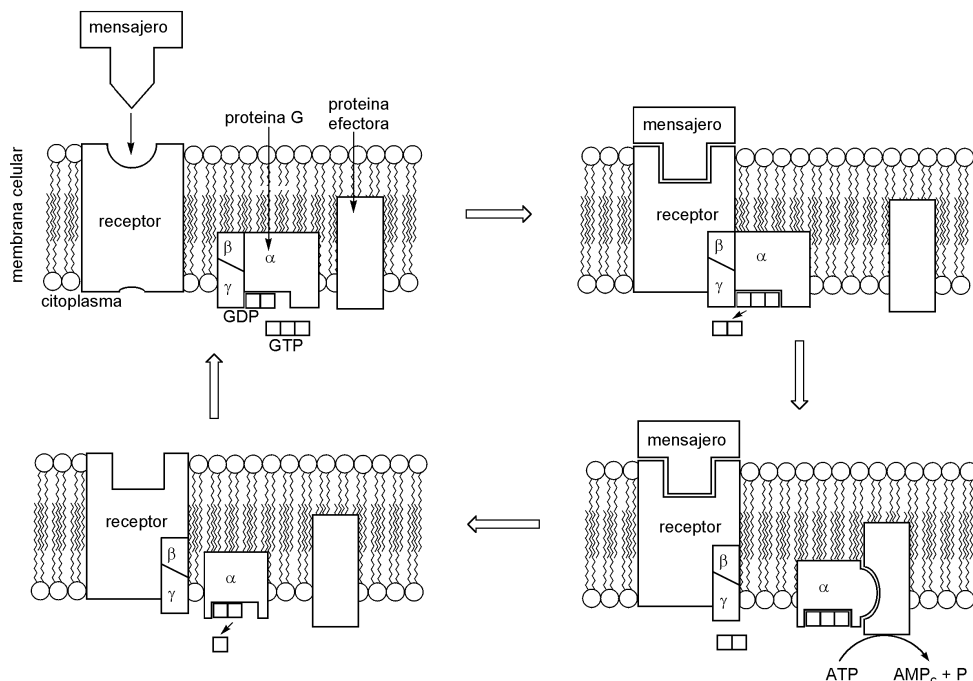


Figura 4.16. Formación de un mensajero secundario por activación de una proteína G.

4.3.6.4. Receptores intracelulares

Los receptores intracelulares son propios de las hormonas esteroideas (hormonas sexuales, glucocorticoides, mineralocorticoides, vitamina D) (Capítulo 19), las hormonas tiroideas y ciertos inductores del metabolismo. Los receptores de los esteroides se localizan a nivel del núcleo celular en determinadas secuencias de la cromatina dando lugar al inicio de la transcripción y la síntesis de proteínas (Figura 4.17). Por esta razón, los esteroides se consideran en la actualidad reguladores de la expresión génica.

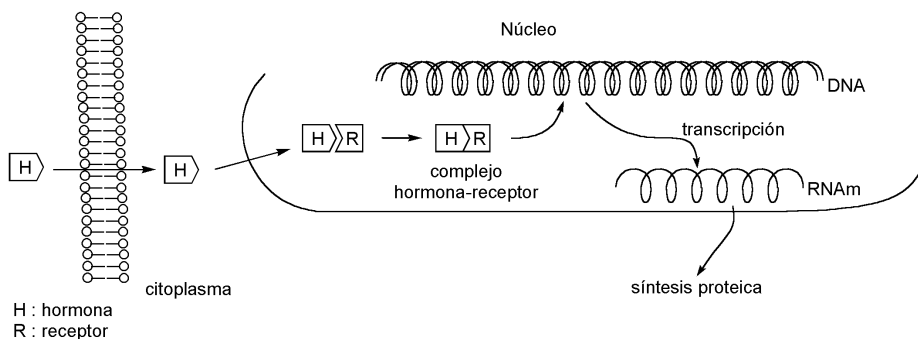


Figura 4.17. Modo de acción de las hormonas esteroideas.

4.5. ENLACES DE LOS FÁRMACOS CON SUS DIANAS BIOLÓGICAS

La capacidad para formar enlaces selectivos con la diana biológica determina el mecanismo de acción de los fármacos. Dichos enlaces dependen de la interacción estabilizante entre determinados grupos funcionales de ambas entidades. Como en todo proceso químico, la energía liberada en la interacción (energía libre, ΔG) puede expresarse en función de la variación entálpica (ΔH) y de la variación entrópica (ΔS), según la ecuación 4.9:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (4.9)$$

Todo sistema tiende a adquirir el estado menos energético posible. Cuando ello tiene lugar, se produce un desprendimiento de energía en forma de calor, lo que se expresa con un valor negativo de la energía libre ($\Delta G < 0$). El valor negativo de energía libre puede ser debido tanto a la naturaleza negativa del término entálpico ΔH , lo que indica que los enlaces formados en el proceso son más estables que los enlaces que se han roto, como por la naturaleza positiva del término entrópico ΔS , indicativo del aumento del desorden (o grados de libertad) del sistema. Por consiguiente, algunos procesos podrán ser muy favorables, aun teniendo valores de ΔH positivos, por producirse un gran desorden en el sistema que da un valor positivo y elevado a la variación entrópica del mismo.

Los tipos de interacciones enlazantes entre un fármaco y su diana biológica son los mismos que pueden darse entre dos moléculas orgánicas cualesquiera. En este contexto, respecto a la importancia de la variación entrópica (ΔS) en la interacción fármaco-diana, basta considerar que ambas especies se encuentran solvatadas, por lo que su interacción, independientemente de la fortaleza de la misma, se verá favorecida por el factor entrópico relacionado con el aumento de desorden requerido para la desolvatación, tal y como se indica en la Figura 4.19.

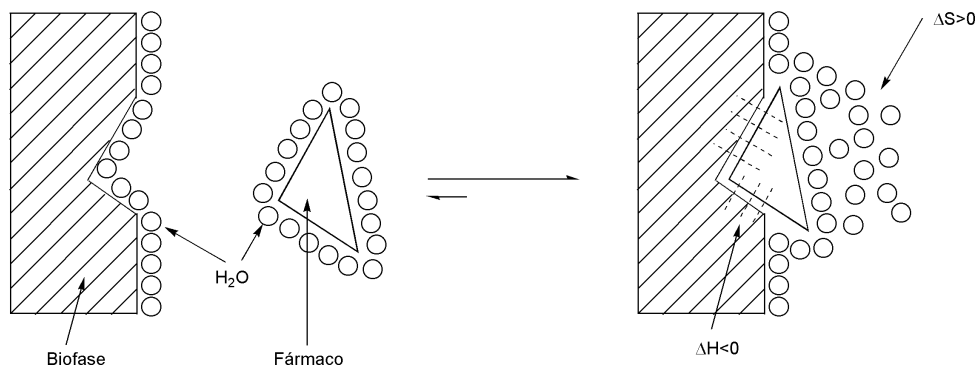


Figura 4.19. Aumento entrópico derivado de la desolvatación requerida para la unión de un fármaco con su diana biológica.

4.5.1. Enlace covalente

El enlace covalente constituye el enlace de mayor fortaleza en la escala de energías de interacción entre dos moléculas, con valores que oscilan entre los 350-450 kJ/mol para un enlace sencillo y alrededor de 650 kJ/mol para un enlace doble. Debido a su estabilidad, este enlace puede considerarse prácticamente *irreversible*, con las consecuencias que ello comporta a escala biológica⁵. Así, será un enlace muy adecuado para conseguir una inhibición enzimática de tipo irreversible o para el diseño de fármacos quimioterápicos, en los que interesa la destrucción selectiva y permanente de alguno de los sistemas bioquímicos del agente causante de la enfermedad. Es importante destacar que los componentes de la diana biológica sobre los que tiene lugar este tipo de enlace pierden o resultan profundamente alterados en su funcionalidad, de modo que los niveles de funcionamiento fisiológicos sólo pueden recuperarse tras la biosíntesis *de novo* de los sistemas afectados.

Los ejemplos de acciones farmacológicas relacionadas con la formación de enlaces covalentes con las dianas biológicas son cada vez más numerosos, dado el mayor conocimiento que se posee sobre los mecanismos de acción de muchas familias de fármacos. Ejemplos clásicos los encontramos en los antibióticos β -lactámicos, que se unen con la enzima bacteriano transpeptidasa (Capítulo 24) o los fármacos antineoplásicos del grupo de las β -haloalquilaminas (Capítulo 29). En ambos casos, el mecanismo de acción a escala molecular se basa en el carácter electrófilo de dichos compuestos, capaces de reaccionar con grupos nucleófilos de la diana biológica. Así, las penicilinas poseen un anillo de β -lactama muy tensionado, capaz de dar lugar a la acilación de un grupo amino en la transpeptidasa, una de las enzimas clave en la biosíntesis de la pared celular bacteriana (Figura 4.20).

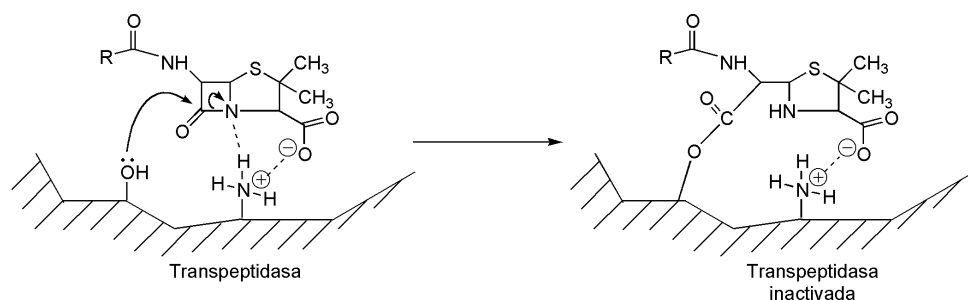


Figura 4.20. Mecanismo de inactivación de la enzima transpeptidasa por la acción de un antibiótico β -lactámico.

En cuanto a las β -haloalquilaminas antineoplásicas, o «mostazas nitrogenadas»⁶, deben su utilidad a la alteración de la secuencia del DNA como resultado de la formación de enlaces covalentes cruzados entre ciertos pares de bases y posterior hidrólisis de las sales de amonio originadas, tal y como se indica en la Figura 4.21.

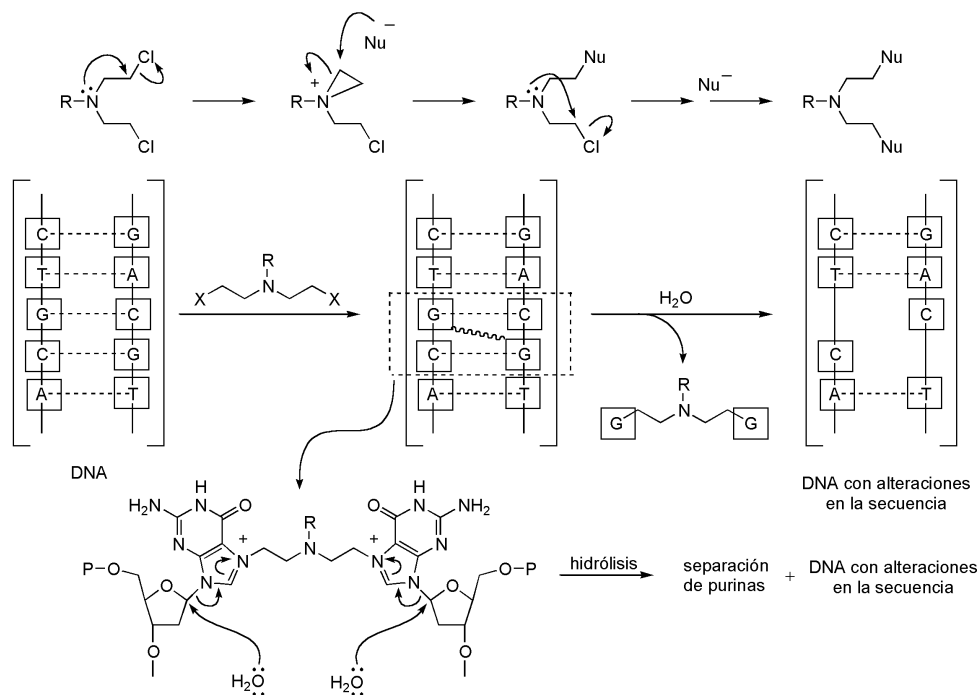


Figura 4.21. Interacción de una β -haloalquilamina con el DNA.

El resultado final es la pérdida de ciertas bases nitrogenadas, lo que interrumpe la secuencia del DNA produciendo una duplicación errónea, que llevará en último término a la síntesis de proteínas no funcionales.

4.5.2. Enlace iónico

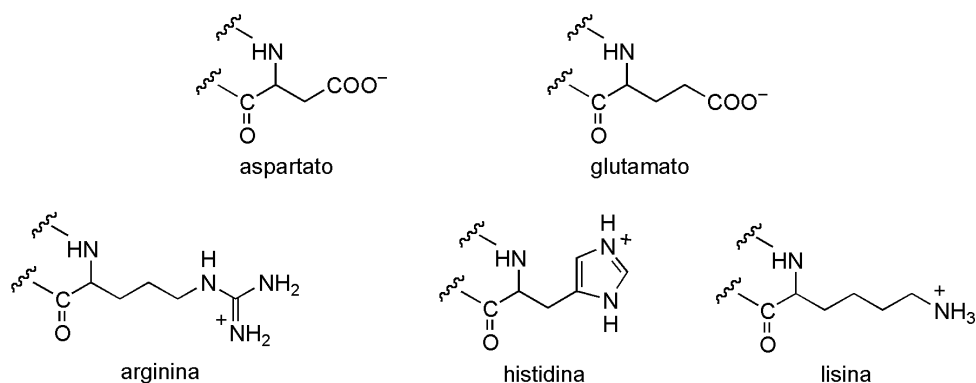
La mayoría de los fármacos existentes han sido concebidos para combatir una determinada disfunción orgánica y restaurar el nivel fisiológico normal. Por tanto, es conveniente que esta acción se ejerza a escala molecular durante un periodo de tiempo relativamente breve, lo que equivale a decir que se requiere una interacción de carácter *reversible* entre el fármaco y su correspondiente receptor. La reversibilidad de esta unión supone que los enlaces que la mantengan sean relativamente débiles, de modo que el fármaco sea fácilmente desplazable por moléculas de agua del entorno. De entre los enlaces con estas características, el enlace iónico es el más estable (entre 20-25 kJ/mol, Tabla 4.1) y se establece entre grupos con carga del fármaco y de la macromolécula receptora. En el caso más frecuente de que esta sea de naturaleza proteica, los grupos con carga podrán ser tanto aniones (derivados de las cadenas laterales ácidas de aminoácidos, como el ácido glutámico o el ácido aspártico) como cationes, resultantes de la protonación de los restos básicos de aminoácidos tales como la lisina, arginina o la histidina (Figura 4.22).

Tabla 4.1. Energías de enlace.

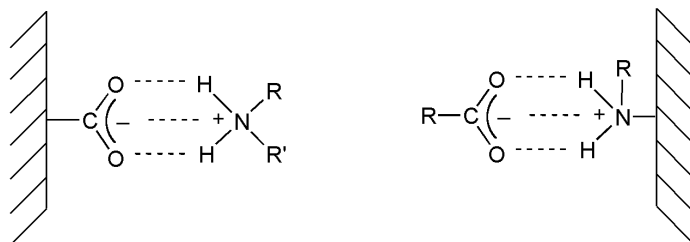
Tipo de enlace	Energía (kJ/mol)
Covalente	150-400
Iónico reforzado	40
Iónico	20-25
Transferencia de carga	5-30
Ion-dipolo	5-30
Enlace de hidrógeno	5-30
Dipolo-dipolo	5-30
Hidrófobo	4
Van der Waals	2-4

Energía máxima disponible a temperatura ambiente: 80 kJ/mol

Energía requerida para el cambio conformacional: 10 kJ/mol

**Figura. 4.22.** Restos de aminoácidos que pueden participar en la formación de enlaces iónicos.

En cuanto al fármaco, los grupos amonio cuaternario están ionizados permanentemente y, a pH fisiológico, lo están también otros grupos muy comunes tales como carboxilato, sulfonamido, amino y muchos heterociclos nitrogenados. De este modo, los iones del fármaco y los de carga contraria de la zona receptora pueden atraerse mutuamente, estableciendo un enlace iónico. La fuerza de atracción en este tipo de interacciones es de unos 20 kJ/mol, aunque puede llegar a ser de hasta 40 kJ/mol en el enlace iónico reforzado, en el que pueden establecerse, además, enlaces de hidrógeno entre los grupos cargados (Figura 4.23).

**Figura 4.23.** Ejemplo de enlace iónico reforzado.

De acuerdo con la ley de Coulomb, la fortaleza del enlace iónico puede expresarse como:

$$F = \frac{Q_1 \cdot Q_2}{K \cdot r^2} \quad (4.10)$$

donde Q_1 y Q_2 son las cargas, K es la constante dieléctrica del medio y r es la distancia de separación entre las cargas.

Como queda reflejado en la ecuación, la fuerza del enlace disminuye de forma proporcional al cuadrado de la distancia que separa las cargas. En comparación con el resto de los enlaces de naturaleza reversible, el enlace iónico permite una mayor operatividad a larga distancia. De este modo, es posible la orientación y el acercamiento del fármaco hacia la zona activa del receptor, lo que permite el establecimiento de otros enlaces más dependientes de la distancia, como las interacciones dipolares o las hidrófobas. Por último, indicaremos que no hay que confundir la fuerza de atracción de un par de iones en un medio acuoso, con la estabilidad total de una malla cristalina iónica, por ejemplo en el cloruro sódico (NaCl), en la que se establecen interacciones múltiples entre iones de signo contrario reforzando su estabilidad. Ello es así como consecuencia de la elevada constante dieléctrica del agua y su capacidad para solvatar iones en el medio acuoso propio del lugar de acción. De este modo, la fuerza de interacción entre las cargas es menor de la que cabría esperar según la ecuación 4.10.

4.5.3. Uniones dipolares

Existen diversidad de ejemplos de moléculas orgánicas en las que se establece un enlace carbono-heteroátomo. Dichos enlaces están *polarizados* como consecuencia de la distinta electronegatividad entre los heteroátomos implicados y el átomo de carbono. Estos *dipolos* son especialmente intensos en alcoholes y fenoles (C–OH), cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos y derivados (C=O), aminas y heterociclos nitrogenados (C–N) y también entre diversos enlaces entre heteroátomos, como en los sulfóxidos, sulfonas, ácidos sulfónicos y derivados (S=O), así como en las oximas y nitroderivados (N–O).

Un dipolo se caracteriza por una distribución no homogénea de la densidad electrónica en un enlace, lo que da lugar a dos extremos de carga contraria. Cada uno de ellos podrá establecer una atracción electrostática con un dipolo inverso en el receptor (enlace *dipolo-dipolo*) o con una carga iónica (enlace *ion-dipolo*). Estas uniones, aunque son relativamente débiles (5-30 kJ/mol), son bastante frecuentes dada la abundancia de enlaces polarizados.

Al igual que en el enlace iónico, las uniones ion-dipolo siguen la ley de Coulomb, es decir, su fuerza disminuye con el cuadrado de la distancia (ecua-

ción 4.10). En cambio, la fuerza de los enlaces dipolo-dipolo es proporcional a $1/r^3$. En ambos casos se trata de interacciones a larga distancia, muy importantes para la orientación y aproximación inicial del fármaco al receptor.

4.5.4. Enlace por puente de hidrógeno

Un tipo particular de unión dipolar es el enlace por puente de hidrógeno, que se establece a través de un átomo de hidrógeno débilmente ácido, unido a un átomo electronegativo mediante un enlace covalente, y una base que actúa como dadora de electrones. Normalmente, los grupos que presentan átomos de hidrógeno adecuados para este tipo de enlace son los $-OH$ (alcoholes, fenoles, oximas, etc.), $-NH$ (aminas, heterociclos nitrogenados π -excedentes, como, por ejemplo, el imidazol) y $-SH$ (tioles). En cuanto a las bases dadoras de electrones se encuentran los aniones (carboxilato, fosfato, sulfato), así como cualquier grupo que posea un par de electrones no compartido, en especial aminas, alcoholes, éteres y grupos carbonilo.

Una de las moléculas que forma enlaces de hidrógeno con mayor facilidad es el agua, que puede actuar a la vez como dador y como aceptor. Por ello, aunque este tipo de enlace es muy importante cuando es intramolecular, como, por ejemplo, en el mantenimiento de la estructura terciaria de las proteínas o en las interacciones entre pares de bases del DNA, es poco probable que pueda contribuir apreciablemente a la unión entre dos moléculas en el seno del agua, pues sería necesario romper antes los enlaces de hidrógeno entre cada una de ellas y el agua. No obstante, hay que tener en cuenta que en los centros activos de los enzimas, o en los centros receptores, pueden crearse microentornos lipófilos en los que el establecimiento de puentes de hidrógeno podría ser determinante para la interacción fármaco-receptor debido a la direccionalidad característica de este tipo de interacción.

Por último, recordemos la importancia del enlace de hidrógeno con relación a la solubilidad en agua de los compuestos que lo presentan. Asimismo, ya se comentó que el tipo y número de enlaces de hidrógeno de una molécula son algunos de los parámetros utilizados en las *reglas de Lipinski* para la predicción de la absorción oral de un compuesto.

4.5.5. Enlace por transferencia de carga

Los complejos de transferencia de carga se forman por la atracción electrostática derivada del recubrimiento de los orbitales π entre una molécula dadora de electrones y otra aceptora. En términos orbitálicos, equivale a la superposición del orbital ocupado de más alta energía de la molécula dadora (HOMO) con el orbital vacío de menor energía de la aceptora (LUMO). Un

ejemplo de este tipo de interacción sería el complejo de transferencia de carga entre la porción de adenina (anillo aromático pobre en electrones por tratarse de un sistema π -deficiente) del ATP y el anillo de catecol de la noradrenalina, un buen dador de electrones por tratarse de un sistema π -excedente (Figura 4.24). Esta es la forma en la que la noradrenalina, un neurotransmisor, se encuentra almacenado en las neuronas presinápticas antes de su liberación al espacio sináptico (Capítulo 11).

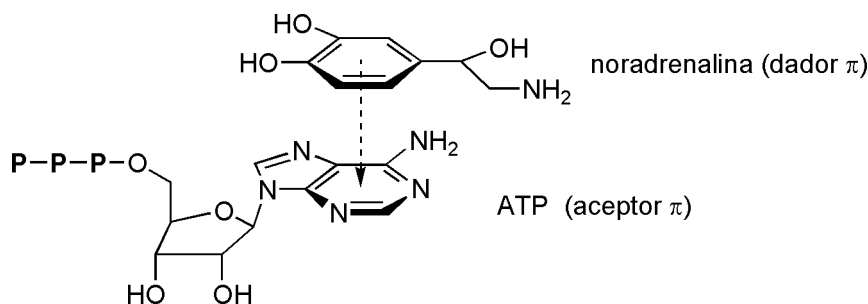


Figura 4.24. Ejemplo de enlace por transferencia de carga.

Normalmente, el complejo formado es tanto más estable cuanto mayor es la diferencia de densidad electrónica entre HOMO y LUMO y cuanto mayor es el área de recubrimiento orbitalico, pudiendo llegar a alcanzarse energías del orden de 30 kJ/mol. Un tipo de fármacos en los que esta clase de enlace es importante es el de los agentes intercalantes del DNA, como las acridinas (Capítulo 28).

4.5.6. Enlace de van der Waals y enlace hidrófobo

El *enlace de van der Waals* es propio de las cadenas hidrocarbonadas y se encuentra en el extremo más débil de la escala de enlaces intermoleculares. Tiene su origen en la polarización transitoria de la nube electrónica que rodea a la molécula. Así, al acercarse dos cadenas hidrocarbonadas, se establece temporalmente una polarización mutua que determina una pequeña atracción, del orden de 2 kJ/mol por grupo metileno. A diferencia de otros tipos de enlaces indicados en este capítulo, la fuerza del enlace de van der Waals decae rápidamente con la distancia, siendo proporcional a $1/r^6$. En consecuencia, sólo será efectivo una vez el fármaco se ha aproximado mucho al receptor, en virtud de otros tipos de enlaces. Un concepto importante a destacar es que, aunque un solo enlace de este tipo no tiene excesiva importancia en la estabilización del complejo fármaco-receptor, en moléculas con gran cantidad de grupos hidrocarbonados, la suma total de los enlaces de van der Waals que pueden establecerse contribuye apreciablemente a la unión.

En los medios acuosos, el enlace de van der Waals viene reforzado por la variación entrópica del sistema resultante de la desolvatación que tiene lugar al acercarse dos moléculas orgánicas por su parte lipófila, con el consiguiente aumento de la entropía del sistema (Figura 4.19); aunque las porciones hidrocarbonadas se ordenan, un número considerablemente mayor de moléculas de agua se desordena, haciendo positivo el valor de ΔS y negativo el de ΔG (ecuación 4.9). Este refuerzo del enlace de van der Waals, constituye el denominado *enlace hidrófobo*, de gran importancia en los medios biológicos. Así, este tipo de interacción ayuda a mantener la conformación (estructura terciaria) de muchas proteínas, siendo fundamental en la estabilización de la membrana lipídica.

4.5.7. Enlace de coordinación

Mientras que en el enlace covalente el orbital molecular enlazante está ocupado por dos electrones pertenecientes a cada uno de los átomos que constituyen el enlace, los complejos metálicos se forman a partir de un *ligando* (molécula o ion dador de un par de electrones) y de un ion metálico con su capa de valencia incompleta. Puesto que en los fármacos son frecuentes las agrupaciones dadoras de electrones, tanto neutras (aminas, iminas, cetonas, tioles) como cargadas (carboxilato, sulfonato, fenóxido, tiolato), será previsible que las moléculas de muchos fármacos puedan actuar como ligandos y formar complejos con metales de transición. Los complejos en los que intervienen ligandos bi-, tri- o polidentados se denominan *quelatos* y suelen resultar más estables que las uniones con ligandos monodentados, ya que el número de enlaces ligando-metal es mayor. Por otra parte, la formación de quelatos es un hecho muy común en los organismos vivos, puesto que se conocen numerosos enzimas que contienen iones metálicos en su estructura (cobre, zinc, manganeso, hierro, etc.). Generalmente, estos iones, por tener orbitales *d* libres, pueden acomodar hasta un total de 18 electrones en su capa de valencia. Estos metales presentan un número de coordinación de 6 u 8 que puede saturarse parcialmente por la formación de enlaces con diversos grupos funcionales de la enzima, quedando las posiciones restantes cubiertas por coordinación con moléculas de agua u otros ligandos pequeños y fácilmente desplazables. Muy frecuentemente, el metal central interviene en los procesos catalíticos de la enzima al unirse, mediante enlace covalente dativo, al sustrato, al producto o al coenzima. Este tipo de enlace se encuentra en los denominados metaloenzimas, un grupo de enzimas que presentan un átomo metálico en el centro catalítico. La *anhidrasa carbónica* es un ejemplo representativo. Esta enzima contiene un átomo de Zn^{2+} en el centro catalítico y cataliza la conversión de dióxido de carbono en ion bicarbonato. Por estudios de difracción de rayos X, se ha demostrado la presencia de tres restos de imidazol coordinados al átomo de Zn^{2+} (Figura 4.25).

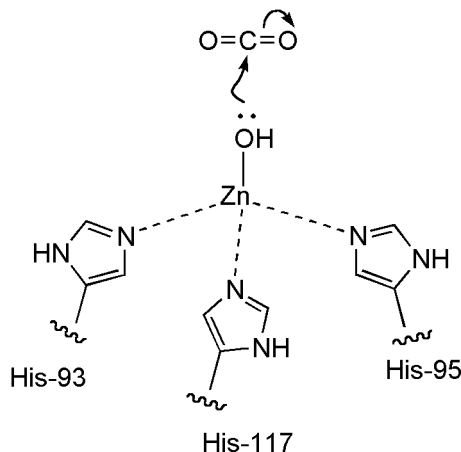
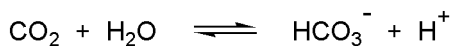


Figura 4.25. Ejemplo de enlace de coordinación.

Sin embargo, la mera presencia de un par de electrones no compartido en un grupo funcional no garantiza que dicha función forme complejos estables con cualquier ion metálico capaz de actuar como aceptor. Existe una selectividad para dicha unión relacionada esencialmente con el carácter *duro* o *blando* de las bases que actúan como ligandos y de los ácidos que actúan como aceptores. El carácter duro o blando no guarda relación con la fuerza de estos ácidos o bases. Así, los alcóxidos y los hidruros son bases fuertes, pero los primeros son bases duras, mientras que los segundos tienen carácter blando.

El carácter *duro* o *blando* de una especie viene determinado por su *polarizabilidad* o facilidad de deformación del orbital que actúa cediendo electrones, en el caso de bases, o aceptándolos, en los ácidos. La polarizabilidad depende de factores tales como la carga eléctrica, la electronegatividad del átomo metálico y el tamaño de las capas electrónicas externas. Así, serán bases blandas las muy voluminosas y con el par libre de electrones sobre un átomo poco electronegativo. Por el contrario, una base dura será de pequeño tamaño y con los electrones retenidos por un núcleo muy electronegativo. Análogamente, un ácido blando será el que tenga la carga positiva dispersa en un orbital vacío de elevado tamaño en un átomo de baja electronegatividad, mientras que un ácido duro será aquél que presente la carga positiva concentrada en un orbital pequeño de un átomo de elevada electronegatividad. En la Tabla 4.2 se indican algunos ejemplos de lo aquí expuesto.

En general, la estabilidad de un complejo ácido-base es tanto mayor cuanto más equiparables en cuanto al carácter duro o blando son las especies que lo forman.

Tabla 4.2. Clasificación de especies iónicas.

Duros	Intermedios	Blandos
ÁCIDOS Ca^{2+} Sr^{2+} Mg^{2+} H^+ Be^{2+} Fe^{3+}	Fe^{2+} Co^{2+} Zn^{2+} Ni^{2+} Cu^{2+} Sn^{2+} Pb^{2+}	Pd^{2+} Cd^{2+} Pt^{2+} Hg^{2+} CH_3Hg^+
BASES H_2O OH^- F^- Cl^- ROH RO^- ROR' CO_3^{2-} NH_3 RNH_2	Br^- NO_2^- SO_3^{2-} $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ piridina	I^- SCN^- CN^- CO NO RSH RS^- $\text{RCH=CHR}'$

4.6. TOPOLOGÍA MOLECULAR Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La naturaleza proteica de los receptores de membrana determina la presencia de numerosos grupos funcionales de carácter iónico o polar, así como otros de tipo lipófilo presentes en las cadenas laterales alquílicas o aromáticas de los aminoácidos constituyentes de la estructura primaria de la proteína receptora. Esta variedad de grupos funcionales posibilita que prácticamente cualquier ligando endógeno o cualquier fármaco pueda encontrar una zona complementaria en la macromolécula receptora. Sin embargo, la capacidad de activar o de bloquear un receptor por parte de un fármaco dependerá de que los enlaces que pueda formar con aquél estén situados a los ángulos y distancias convenientes. En las moléculas flexibles, estas distancias dependen de la *conformación* que adopte el fármaco en su unión con el receptor, proceso que requiere una adaptación mutua entre ambas moléculas. Por otra parte, en los compuestos quirales, interviene como factor determinante la *configuración* de cada uno de los centros estereogénicos de la molécula.

4.6.1. Conformación y actividad: uso de análogos rígidos

La isomería conformacional, de acuerdo con la definición de Eliel, consiste en la distinta disposición espacial de los átomos como consecuencia de su rotación alrededor de uno o más enlaces sencillos. En moléculas alifáticas, los estudios conformacionales «en el vacío» indican que, en ausencia de interacciones estabilizantes entre grupos funcionales, una molécula de estructura general $\text{A-CH}_2\text{-CH}_2\text{-B}$, existirá mayoritariamente en la conformación antiperiplanar, en la que los grupos más voluminosos (A y B) se disponen lo más alejados posible en el espacio. Así, por ejemplo, el análisis conformacional de la *acetilcolina* mediante un programa de mecánica molecular permite calcular la energía relativa de cada una de las conformaciones de la molécula en función del ángulo diedro Φ (Figura 4.26). Como puede observarse, la diferencia energética entre las distintas conformaciones es muy pequeña, del orden de 15 kJ/mol, y, por tanto, perfectamente superable por la energía disponible a temperatura ambiente (alrede-

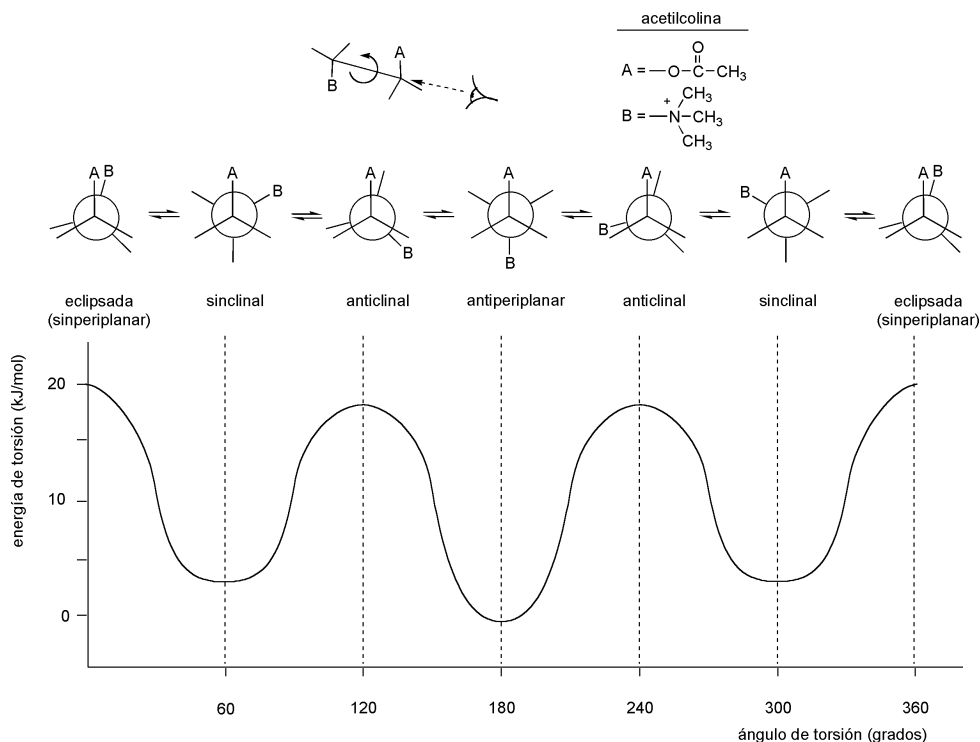


Figura 4.26. Representación de la energía de torsión en función de la rotación alrededor de un enlace en la acetilcolina.

dor de 80 kJ/mol), así como por la energía desprendida en la interacción de la acetilcolina con su receptor durante el proceso de adaptación inducida.

El equilibrio conformacional puede verse afectado en gran medida por la presencia de grupos funcionales capaces de dar lugar a interacciones estabilizantes, tales como las debidas a enlaces de hidrógeno intramoleculares. Así, en el caso del alcaloide (–)-efedrina, de configuración absoluta 1*R*,2*S*, la conformación OH/NHCH₃ sinclinal está favorecida frente a la OH/NHCH₃ antiperiplanar, aun a pesar de la menor congestión estérica de esta (Figura 4.27).

En los ejemplos indicados anteriormente, queda claro que la posibilidad de adoptar una conformación determinada es un condicionamiento previo para la actividad de cualquier fármaco específico. En general, la mayor parte de los fármacos son moléculas total o parcialmente flexibles con varias conformaciones de energía mínima similar, y no es frecuente conocer cuál o cuáles de tales conformaciones límite son las que intervienen en el complejo fármaco-receptor. Asimismo, ni tan sólo es necesario que la conformación que interviene en dicho complejo sea una de las de energía mínima, dado que la energía desprendida en la formación de los enlaces fármaco-receptor puede consumirse parcialmente en la modificación conformacional de ambos.

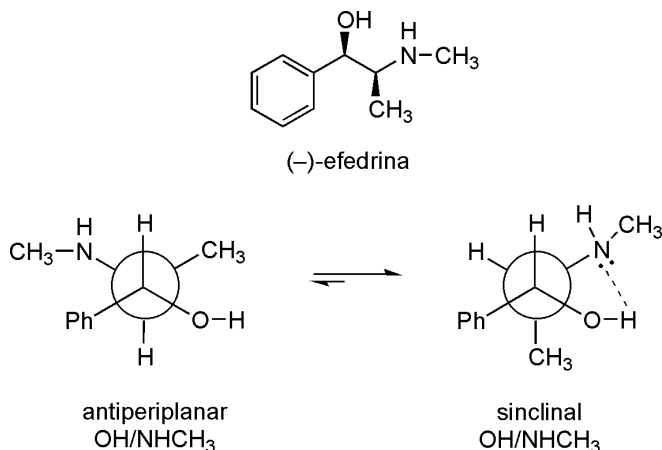


Figura 4.27. Equilibrio conformacional en la (-)-efedrina.

Uno de los métodos más empleados para la determinación de la conformación activa de fármacos flexibles consiste en el estudio de *análogos rígidos* de los mismos, en los que las posibilidades conformacionales quedan parcialmente restringidas. Así por ejemplo, el *busulfano* es un antineoplásico que actúa por alquilación de grupos nucleófilos de la diana biológica. La *introducción de insaturaciones* en las posiciones centrales de la molécula conduce a análogos en los que se altera la distancia entre las dos agrupaciones alquilantes metanosulfonato, así como sus posibilidades de disposición relativa (Figura 4.28).

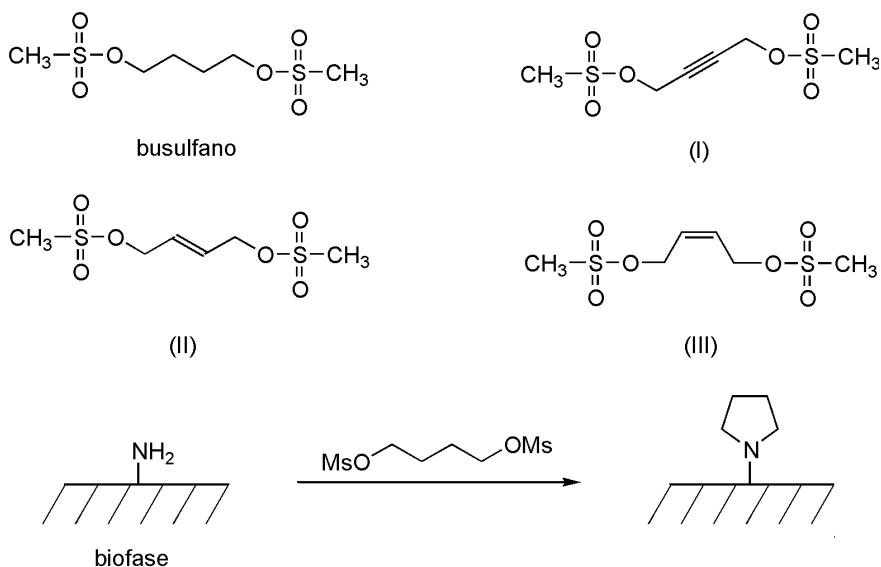


Figura 4.28. Análogos rígidos del busulfano y formación de enlaces covalentes entre el busulfano y la diana biológica.

Aunque tanto el butino I como los butenos *trans*-II y *cis*-III son agentes alquilantes, solamente el *cis*-buteno III tiene una potencia similar a la del fármaco flexible. De ello puede deducirse que la actividad antineoplásica está relacionada con la capacidad para formar un derivado pirrolidínico por bis-alkilación 1,4 de algunos grupos amino dispuestos adecuadamente en la diana biológica.

La *formación de ciclos* constituye uno de los métodos más frecuentemente empleados para el estudio de la conformación activa de moléculas flexibles. En el análogo cíclico, las distintas conformaciones pasan a ser configuraciones, lo que da lugar a una relación espacial fija entre los sustituyentes. Un ejemplo clásico de formación de ciclos lo constituye el estudio llevado a cabo sobre diversos análogos de la acetilcolina, en los que se mimetizan diversas conformaciones (Figura 4.29).

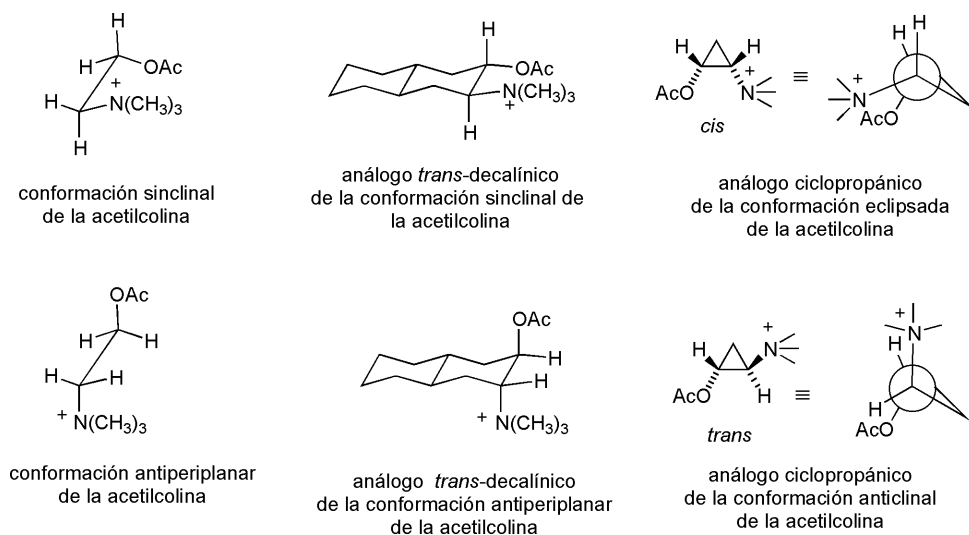


Figura 4.29. Análogos cíclicos de la acetilcolina.

Mientras que los análogos derivados de la decalina resultaron prácticamente desprovistos de actividad colinérgica, los análogos ciclopropánicos apoyan la teoría de que la conformación anticlinal está implicada en la interacción con el receptor muscarínico (Capítulo 10).

La falta de actividad de los derivados decalínicos pone de manifiesto una de las limitaciones del empleo de análogos rígidos. Así, los átomos y enlaces adicionales que se introducen para proporcionar rigidez a la estructura pueden dar lugar a cambios importantes en las propiedades físicas y químicas respecto a la molécula original. Por otra parte, la formación de ciclos suele comportar la creación de centros estereogénicos, con la posibilidad de aparición de enantioselectividad por parte del receptor considerado. Ello obliga al estudio de ambos enantiómeros del análogo por separado, lo que complica tanto la síntesis como

la evaluación farmacológica de los mismos. Este es el caso de los análogos ciclopropánicos de la acetilcolina. Así, mientras que el isómero (+)-*trans* es un agonista muscarínico tan activo como la propia acetilcolina, la actividad del isómero (-)-*trans* es prácticamente nula.

4.6.2. Configuración y actividad: diferencias entre enantiómeros

En el apartado anterior se ha hecho hincapié en la influencia de las *distancias* intramoleculares entre grupos funcionales con relación a la actividad de un fármaco. De un modo implícito, ha quedado establecido asimismo que la *orientación tridimensional* de los grupos funcionales es fundamental para una correcta adaptación al receptor. Así, por ejemplo, la actividad broncodilatadora de la (*R*)-isoprenalina es unas 800 veces mayor que la de su enantiómero (*S*), a pesar de que las distancias entre grupos funcionales son exactamente las mismas. Una estereoselectividad semejante se observa también entre los enantiómeros de las catecolaminas noradrenalina y adrenalina (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Diferencias de actividad broncodilatadora entre catecolaminas.

R: H noradrenalina

R: Me adrenalina

R: *i*Pr isoprenalina

Broncodilatación relativa
a la (*R*)-(-)-noradrenalina

(<i>R</i>)-(-)-noradrenalina	100	} <i>R/S</i> = 71
(<i>S</i>)-(+)-noradrenalina	1.4	
(<i>R</i>)-(-)-adrenalina	5800	} <i>R/S</i> = 45
(<i>S</i>)-(+)-adrenalina	130	
(<i>R</i>)-(-)-isoprenalina	27000	} <i>R/S</i> = 818
(<i>S</i>)-(+)-isoprenalina	33	

Una explicación simple de la diferente actividad de los enantiómeros la proporciona la hipótesis de Easson-Stedman según la cual, si se considera que en la adaptación del centro estereogénico al receptor se requiere al menos la interacción por tres puntos, tan sólo uno de los enantiómeros podrá establecer simultáneamente dichas interacciones (Figura 4.30).

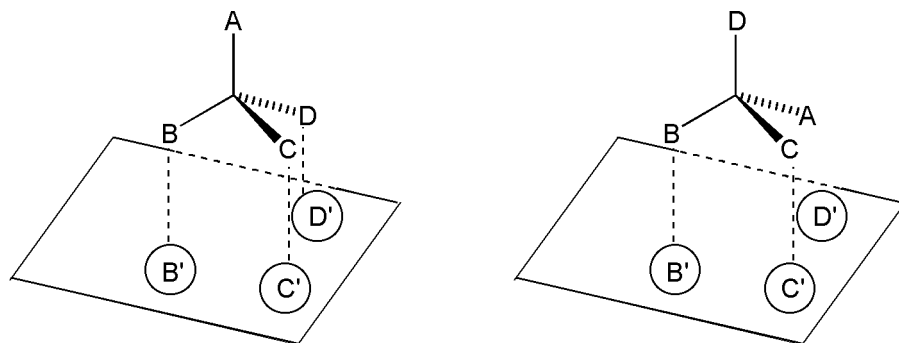


Figura 4.30. Modelo de la interacción por tres puntos.

Al enantiómero más activo se le denomina *eutómero* y al menos activo *distómero*, siendo el *cociente eudísmico* (CE) la relación de actividades entre ambos enantiómeros⁷.

A partir de la relación de potencias del eutómero y de la forma racémica (mezcla equimolecular de ambos enantiómeros) pueden ponerse de manifiesto algunas de las propiedades del distómero respecto a su actividad. Por ejemplo, si suponemos que el eutómero de un fármaco es el de configuración absoluta (*S*) y si representamos por *S* su potencia farmacológica y por *SR* la potencia del racémico, podrán darse las siguientes situaciones para la mencionada relación de potencias:

- $S/SR = 2$ El distómero (*R*) se comporta como un diluyente inerte. El receptor tiene una estereoselectividad del 100%, es decir, únicamente el enantiómero (*S*) es activo.
- $1 < S/SR < 2$ El distómero (*R*) presenta una cierta actividad, lo que indica una menor estereoselectividad del receptor con respecto al caso anterior. Es la situación más frecuente.
- $S/SR = 1$ Ambos enantiómeros son igualmente activos e interaccionan por igual con la diana biológica. En este caso el receptor no manifiesta estereoselectividad frente a la pareja de enantiómeros considerada.
- $S/SR < 1$ Es un caso muy poco frecuente. La mayor potencia del racémico deriva del efecto de potenciación que experimenta uno de los enantiómeros en presencia del otro. Este es el caso de la terbutalina (Figura 4.31), en la que el distómero (*S*) facilita la absorción del eutómero (*R*) produciendo un incremento de la permeabilidad intestinal para este último. Como resultado, la mezcla racémica resulta más activa que el eutómero en ensayos *in vivo*.

S/SR > 2

Se trata también de un caso muy poco frecuente en el que el distómero se comporta como antagonista del eutómero. Este caso puede producirse como consecuencia de un distinto modo de interacción entre cada uno de los enantiómeros y el receptor, de forma que uno establece una conformación productiva del mismo y el otro, no. Este es el caso de diversas dihidropiridinas relacionadas con los canales del calcio, como el Bay K8644 (Figura 4.31). El isómero (*R*) es antagonista de los canales de calcio, mientras que su enantiómero (*S*) es agonista de los mismos.

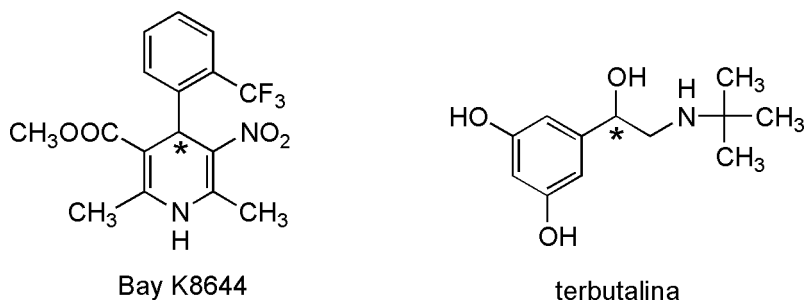


Figura 4.31. Estructuras del Bay K8644 y de la terbutalina.

Un aspecto importante a considerar es que la estereoselectividad deducida a partir de un ensayo farmacológico puede no ser debida tan sólo a las diferentes interacciones de cada uno de los enantiómeros con el receptor. Así, pueden producirse procesos estereoselectivos a distintos niveles:

Absorción: Se han descrito algunos casos de absorción estereoselectiva de fármacos a través de procesos de transporte activo, tal y como ocurre en la DOPA (Figura 4.32), en la que el enantiómero (*S*) se absorbe activamente mediante una bomba de transporte específica para aminoácidos, mientras que la absorción del isómero (*R*) tiene lugar por difusión pasiva.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas puede ser estereoselectiva, con lo que la distribución de cada enantiómero puede ser diferente. Un ejemplo de ello lo constituye el anticoagulante warfarina (Figura 4.32), en el que la

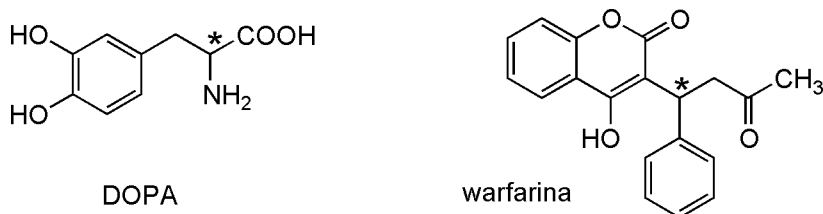


Figura 4.32. Ejemplos de fármacos que dan lugar a absorción enantioselectiva (DOPA) y a distribución enantioselectiva (warfarina).

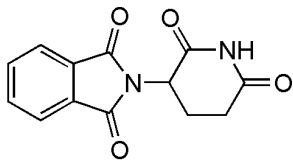
unión del enantiómero (*S*), el eutómero, a las proteínas plasmáticas es más extensa que la del enantiómero (*R*). Dado que la porción libre del fármaco es la que puede alcanzar la diana biológica, esto supone en este caso una reducción de la enantioselectividad respecto a la observada en ensayos *in vitro*. Así, mientras que el eutómero es de seis a ocho veces más activo que el isómero (*R*) en este tipo de ensayos, solamente resulta de dos a cinco veces más activo en ensayos *in vivo*.

Metabolismo y Eliminación: La estereoselectividad en los procesos metabólicos se tratará en el Capítulo siguiente. En cuanto a los procesos de eliminación, la naturaleza enzimática de muchos de ellos (secreción y reabsorción tubular en el riñón, el órgano especializado en la excreción), permite explicar la estereoselectividad observada en la eliminación renal de algunos fármacos.

El fenómeno de la diferencia de actividad entre enantiómeros se conoce desde hace tiempo. En ocasiones, esta enantioselectividad se consideró una evidencia de la mediación de un receptor en la acción de un determinado compuesto. Incluso se enunciaron postulados como la *regla de Pfeiffer* (1956), según la cual una mayor diferencia de potencia entre enantiómeros se asocia a compuestos de un elevado índice terapéutico (requieren dosis muy bajas para su actividad). En contraposición, aquellos compuestos de bajo índice terapéutico⁸ (administrables a dosis elevadas) presentarán poca diferencia de actividad entre enantiómeros. Sin embargo, tal como puede deducirse de alguno de los ejemplos mencionados anteriormente, hay que examinar con precaución los datos de actividad que han servido para calcular el cociente eudísmico, ya que todos los ensayos realizados *in vivo* estarán sujetos a varios procesos estereoselectivos simultáneos.

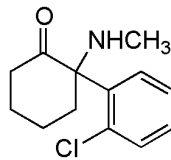
Por otra parte, un problema frecuente asociado a la actividad farmacológica de los enantiómeros es la posibilidad de aparición de efectos tóxicos o efectos secundarios indeseables asociados a uno de ellos. Uno de los ejemplos más lamentables de los últimos decenios ha sido el de la *talidomida* (Figura 4.33), fármaco empleado en los años cincuenta y sesenta como sedante para el tratamiento de los efectos molestos asociados a los primeros meses de embarazo. El fármaco se utilizó como mezcla racémica y se demostraron efectos teratógenos para uno de sus enantiómeros. En la Figura 4.33 se indican otros ejemplos de fármacos en los que uno de los enantiómeros muestra efectos secundarios no deseables.

Por todo lo indicado anteriormente, la legislación farmacéutica internacional es cada vez más restrictiva respecto al uso de fármacos como mezclas racémicas. Existen razones que hacen imperativo el desarrollo de un sólo enantiómero. Una de ellas es si el distómero es tóxico o incluso, aunque no lo sea, si se considera que contribuye a la «contaminación» del organismo (y del entorno), que ha de invertir energía en metabolizarlo y en eliminarlo. En cambio, se podría justificar el desarrollo de una mezcla racémica como fármaco cuando se demuestre un efecto aditivo o sinérgico del distómero (caso muy poco fre-



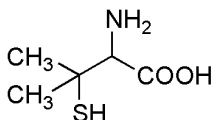
talidomida

(*R*)-(+): hipnótico, sedante
 (S)-(-): teratógeno



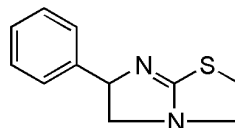
ketamina

(*S*)-(+): anestésico general
 (*R*)-(-): alucinaciones



penicilamina

(*S*)-(-): antídoto en intoxicaciones con metales
 (*R*)-(+): tóxico



tetramisol

(*S*)-(-): antihelmíntico
 (*R*)-(+): efectos secundarios

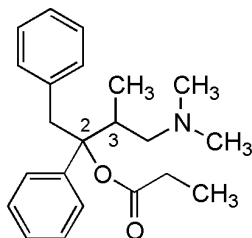
Figura 4.33. Fármacos en los que uno de los enantiómeros muestra efectos secundarios tóxicos o no deseables.

cuente) o bien, en compuestos novedosos de índice terapéutico elevado y siempre en función de la indicación terapéutica a la que se destine (fármacos para el tratamiento del SIDA o anticancerosos, por ejemplo). Asimismo, también sería aceptable el desarrollo de un racémico si se demuestra la existencia de un proceso metabólico que racemice o invierta la configuración de los centros estereogénicos.

En resumen, la posición actual de las autoridades sanitarias respecto al empleo de fármacos enantioméricamente puros o de mezclas racémicas es la siguiente: la empresa farmacéutica que pretenda registrar un nuevo fármaco deberá justificar su decisión acerca del desarrollo del mismo como mezcla racémica o en forma enantioméricamente pura. Se deberán realizar los ensayos con los isómeros ópticos por separado y conjuntamente, con el fin de justificar su equivalencia o sus diferencias, según el caso.

4.6.3. Fármacos con efectos duales

Un concepto fundamental a la hora de considerar las diferencias entre una pareja de enantiómeros es que cada uno de ellos puede presentar distinta afinidad frente a receptores diferentes. Un ejemplo ilustrativo lo encontramos en varios analgésicos provenientes de la farmacomodulación de la morfina, como el dextropropoxifeno y su enantiómero el levopropoxifeno (Figura 4.34 y Capítulo 16).



(2*S*,3*R*)-(+)-propoxifeno (analgésico)

(2*R*,3*S*)-(-)-propoxifeno (antitusivo)

Figura 4.34. Dextro y levopropoxifeno.

Así, mientras que el dextropropoxifeno es un analgésico unas 10 veces más potente que el levopropoxifeno, este es un antitusivo eficaz, propiedad no compartida por su enantiómero.

En algunos casos, la acción dual de un racémico puede aprovecharse favorablemente con fines terapéuticos. Por ejemplo, muchos diuréticos potentes provocan como efecto secundario una acumulación de ácido úrico en plasma (hiperuricemia) que puede desencadenar ataques de gota a pacientes propensos. En este sentido, se ha demostrado que de los dos enantiómeros de la *indacrinona* (Figura 4.35), así como en otros fármacos estructuralmente relacionados, el isómero (*R*) es diurético mientras que el (*S*) tiene propiedades uricosúricas (incrementa la eliminación renal de ácido úrico). En consecuencia, la asociación de los dos enantiómeros puede dar lugar a un fármaco más útil terapéuticamente que cada uno de ellos por separado, aunque la relación óptima no sea, en este caso, la correspondiente a una mezcla racémica sino a 20%*R*:80%*S*.

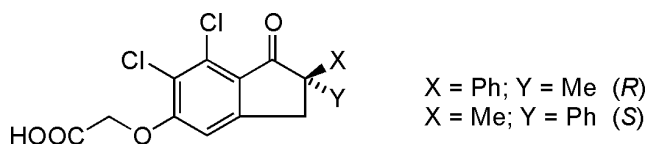


Figura 4.35. Indacrinona.

Notas

- Recordemos que el estado de transición de una reacción no corresponde a ninguna especie química definida. Se trata de un estado de elevada energía en el que tiene lugar la formación de nuevos enlaces y la rotura de otros. Las enzimas aceleran la velocidad de reacción de los procesos químicos en los que participan por disminuir la energía necesaria para alcanzar el estado de transición de la reacción.
- Teoría postulada por Emil Fischer en 1894 según la cual el fármaco debe adaptarse a su receptor de un modo semejante al de una llave con su cerradura. Con este modelo resultaba di-

fácil explicar la existencia de agonistas y antagonistas, ya que cualquier fármaco capaz de encajar en la «cerradura» debería ser capaz de desencadenar el mismo tipo de acción.

3. Un agonista parcial es capaz de comportarse por sí mismo como un agonista desencadenando un efecto. Sin embargo, en presencia de otro agonista de mayor actividad intrínseca se comporta como un antagonista.
4. La activación enzimática a través de procesos de fosforilación está relacionada con los cambios conformacionales derivados de la introducción de un grupo fosfato sobre un resto de tirosina de la enzima.
5. En las reacciones de acilación también tiene lugar la formación de un enlace covalente que, sin embargo, suele ser reversible (es el caso de las esterasas). En realidad, el carácter irreversible del enlace covalente se pone de manifiesto en las reacciones de alquilación.
6. El nombre de mostazas nitrogenadas deriva del llamado gas mostaza ($\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$), empleado con fines bélicos y altamente tóxico.
7. El cociente eudísmico nos da idea de la estereoselectividad del receptor frente a una pareja de enantiómeros. Un valor de $\text{CE}=1$ indicará la ausencia de enantioselectividad por parte del receptor, mientras que cuanto más elevado sea este valor mayor estereoselectividad presentará aquél.
8. El índice terapéutico es la relación entre la toxicidad y la actividad de un fármaco: $\text{DL}_{50}/\text{DE}_{50}$.

Procesos metabólicos en los fármacos

El metabolismo constituye un proceso de destoxificación por el que cualquier fármaco o molécula extraña al organismo (xenobiótico) experimenta diversas transformaciones químicas que tienden a incrementar su solubilidad en agua con objeto de facilitar su eliminación que, generalmente, tiene lugar por vía renal. Los procesos de metabolización tienen lugar principalmente en el hígado, aunque también pueden producirse biotransformaciones metabólicas en la mucosa intestinal, pulmones, riñones o plasma.

Solamente algunos xenobióticos son capaces de evitar los procesos de biotransformación metabólica como consecuencia de su falta de reactividad química (como ocurre en algunos gases anestésicos) o por su elevada polaridad, por lo que se eliminan inalterados en la orina. Este es el caso de algunos anti-sépticos urinarios que deben precisamente su utilidad terapéutica a este hecho.

En general, se distinguen dos fases en los procesos metabólicos:

Fase I: En la que se crean grupos polares a través de reacciones enzimáticas de oxidación, reducción o hidrólisis.

Fase II: En la que los grupos polares existentes en los xenobióticos o en sus metabolitos de Fase I experimentan procesos de conjugación con moléculas endógenas de elevada polaridad. De este modo se forman especies hidrosolubles que pueden eliminarse por vía renal.

En algunos casos, la transformación hepática de la molécula es muy extensa como consecuencia del llamado *efecto de primer paso*. Así, ciertos compuestos que se administran por vía oral acceden directamente al hígado desde el intestino a través del sistema porta y se metabolizan extensamente. En ocasiones, este efecto puede ser determinante para la utilidad terapéutica del fármaco.

Por último, es importante considerar que los metabolitos resultantes de los procesos de biotransformación se distribuyen en el organismo y pueden experimentar a su vez nuevas biotransformaciones. De este modo, es frecuente que a partir de un único fármaco se originen varios metabolitos distintos antes de su completa eliminación.

5.1. PROCESOS METABÓLICOS DE FASE I

5.1.1. Oxidaciones microsómicas

Los procesos de oxidación metabólica constituyen una de las rutas de biotransformación más comunes. En concreto, las oxidaciones microsómicas están catalizadas por oxidasas de función mixta ligadas a la membrana del retículo endoplásmico liso de las células hepáticas¹. Este sistema enzimático es una flavoproteína que tiene como cofactor el citocromo P₄₅₀, que contiene un átomo de hierro en un sistema porfirínico (Figura 5.1).

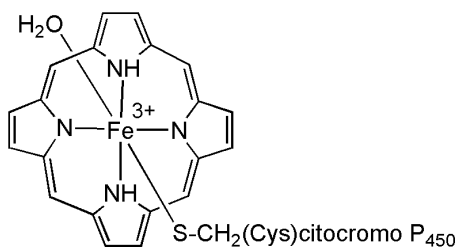
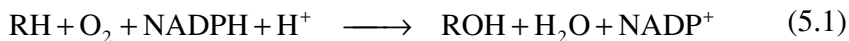


Figura 5.1. Sistema porfirínico del citocromo P₄₅₀.

En el proceso de oxidación, el Fe³⁺ se reduce a Fe²⁺ y la flavoproteína, denominada NADPH-citocromo P₄₅₀ reductasa, actúa como transportador de electrones desde el NADH al citocromo P₄₅₀. El sistema enzimático también contiene un derivado de la fosfatidilcolina que facilita la transferencia de electrones desde la flavoproteína al citocromo P₄₅₀ (Figura 5.2).

En términos globales, el proceso de oxidación microsómica de un fármaco RH puede representarse de acuerdo con la siguiente ecuación:



Desde el punto de vista de la reactividad química, la introducción de un grupo hidroxilo tiene lugar sobre aquellas posiciones más susceptibles de oxidación, las más ricas en electrones, así como sobre las posiciones capaces de estabilizar un radical intermedio. Los sistemas aromáticos son especialmente reactivos y, en particular, las posiciones alílicas y bencílicas.

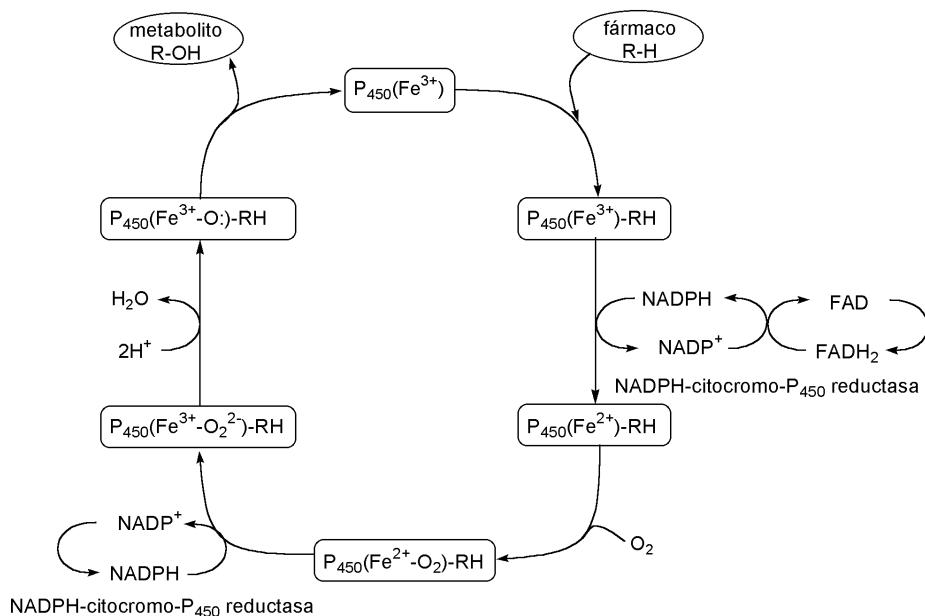


Figura 5.2. Mecanismo de oxidación mediado por el citocromo P_{450} .

Hidroxilación aromática: Conduce a la introducción de un grupo hidroxilo sobre un anillo aromático. En derivados sustituidos, la reacción tiene lugar mayoritariamente en la posición con menor impedimento estereo, generalmente la posición *para* respecto al sustituyente, si bien también hay que considerar factores electrónicos. Así, los sustituyentes dadores de electrones facilitan la oxidación, mientras que los atrayentes la desfavorecen. En el metabolismo de la *clorpromazina* la hidroxilación aromática tiene lugar en el anillo que no está sustituido por el átomo de cloro, cuyo efecto global es atrayente de electrones (Figura 5.3).

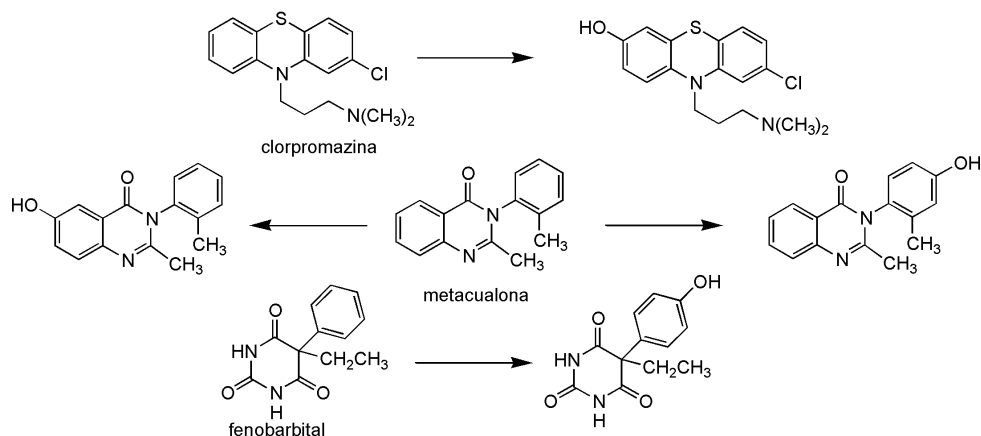


Figura 5.3. Ejemplos de hidroxilación aromática.

Aunque formalmente esta transformación metabólica es asimilable al ataque por parte de una especie electrófila tal como $O^{\delta+}$, el proceso transcurre a través de un óxido de areno intermedio (Figura 5.4).

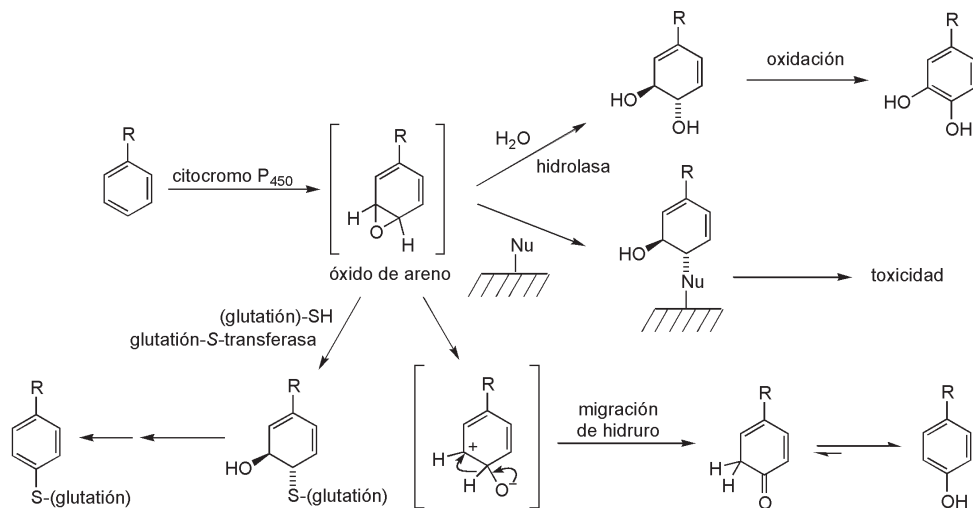


Figura 5.4. Mecanismo de la hidroxilación aromática.

La elevada reactividad de este óxido de areno permite explicar los diversos metabolitos de oxidación de los sistemas aromáticos. Es interesante destacar que el metabolito más abundante, el resultante de la monohidroxilación en posición *para* respecto al sustituyente, implica una migración de un hidruro a partir del carbocatión alílico formado por apertura del óxido de areno. Por otra parte, el metabolito de dihidroxilación sería el resultado de la hidrólisis del óxido de areno seguida de oxidación. Asimismo, gran parte de los procesos tóxicos asociados a los sistemas aromáticos están relacionados con la alquilación inespecífica de centros nucleófilos por parte del óxido de areno intermedio, que es un electrófilo potente. En este sentido, cabe destacar el papel citoprotector del tripéptido *glutación* (Glu-Cys-Gly) como captador inespecífico de electrófilos a nivel celular. Por reacción con el óxido de areno intermedio, puede competir con los procesos de alquilación inespecífica anteriormente indicados, disminuyendo así la toxicidad potencial de los sistemas aromáticos.

Oxidaciones alílicas, bencílicas y propargílicas: Estas oxidaciones transcurren a través de intermedios de tipo radicalario. Las posiciones alílicas, bencílicas y propargílicas permiten la estabilización de especies radicalarias (Figura 5.5).

En muchos casos, los metabolitos resultantes de la hidroxilación microsómica pueden ser oxidados nuevamente por oxidasas no microsómicas (Apartado 5.1.2) relativamente inespecíficas (Figura 5.6).

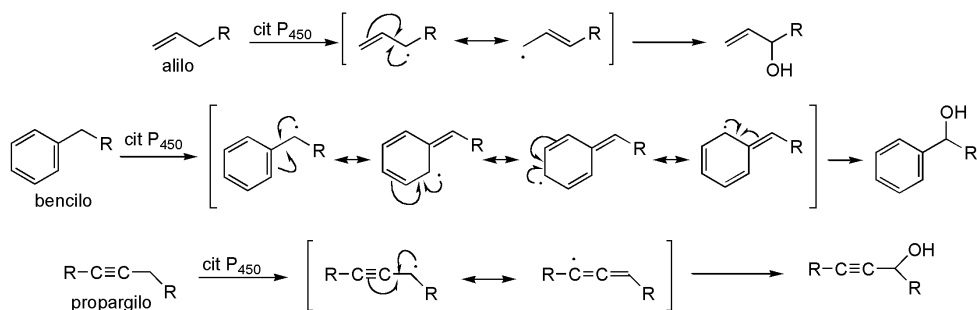


Figura 5.5. Oxidaciones radicalarias en posiciones alílicas, bencílicas y propargílicas.

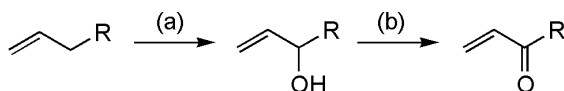


Figura 5.6. Ejemplo de oxidación microsómica (a) seguida de oxidación inespecífica (b), no microsómica.

Por ejemplo, el fármaco hipnótico *hexobarbital* se metaboliza por oxidación alílica en la posición 3 del anillo de ciclohexenilo. El alcohol alílico secundario resultante puede experimentar una nueva oxidación a la cetona correspondiente, de modo que en la orina se encuentra una mezcla de ambos metabolitos, el alcohol y la cetona (Figura 5.7).

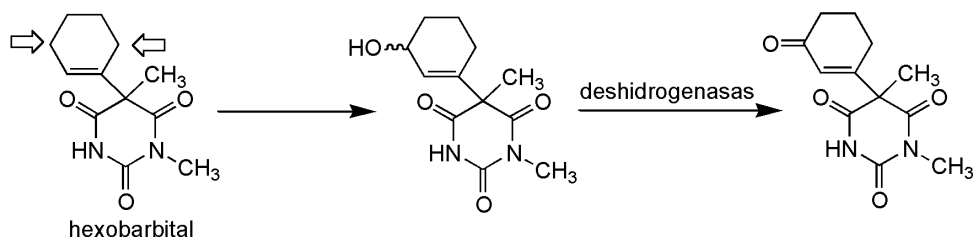


Figura 5.7. Oxidación metabólica del hexobarbital.

Por otra parte, los grupos metilo sobre los sistemas aromáticos son muy sensibles a la hidroxilación microsómica. Como en el ejemplo anterior, el proceso suele ir seguido de una oxidación posterior, por la acción de deshidrogenasas solubles, hasta el ácido carboxílico correspondiente. Un ejemplo de este tipo de biooxidación es la experimentada por el antidiabético *tolbutamida*, en el que tanto el alcohol primario como el ácido carboxílico son inactivos y se eliminan por la orina (Figura 5.8).

Oxidación de alquenos y de alquinos: La oxidación inicial de los alquenos proporciona epóxidos. Aunque algunos son estables y es posible encontrarlos como tales en la orina, usualmente evolucionan siguiendo alguno de los pro-

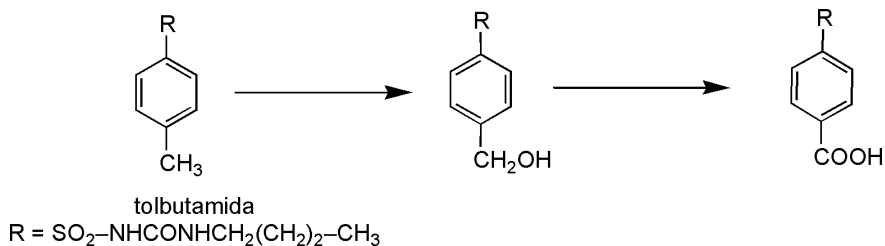


Figura 5.8. Metabolismo de la tolbutamida.

cesos indicados en la Figura 5.9. Así, el epóxido formado puede hidrolizarse al correspondiente diol en un proceso catalizado por la epóxido hidrolasa, enzima de amplia difusión y relativamente inespecífico. Por otra parte, la apertura del epóxido por parte de centros nucleófilos de ciertas proteínas, ácidos nucleicos o incluso por el propio grupo hemo del citocromo P_{450} puede dar lugar a procesos tóxicos. Por último, pueden formarse cetonas mediante reacciones de transposición 1,2 a partir del epóxido inicial.

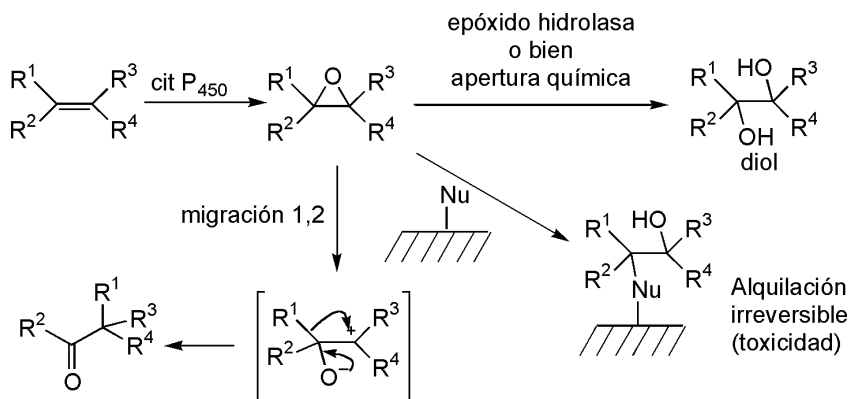


Figura 5.9. Oxidación metabólica de alquenos.

Los alquinos terminales también pueden experimentar una oxidación equivalente a la descrita anteriormente para dar un oxireno, que evoluciona hacia el correspondiente ácido carboxílico a través de una cetena intermedia (Figura 5.10).

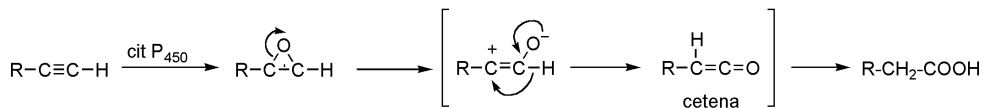


Figura 5.10. Oxidación metabólica de alquinos.

Oxidaciones en cadenas hidrocarbonadas (ω y $\omega-1$): Son oxidaciones difíciles, ya que estas posiciones muestran escasa reactividad. Aún así, cuando en la molécula no existen otras posiciones activadas, es posible que tengan lugar

oxidaciones de las cadenas alifáticas en su posición terminal (posición ω) o subterminal (posición $\omega-1$) catalizadas por las oxidasas de función mixta. El alcohol alifático formado puede continuar oxidándose hasta ácido carboxílico por la acción de las oxidasas no microsómicas (Figura 5.11).

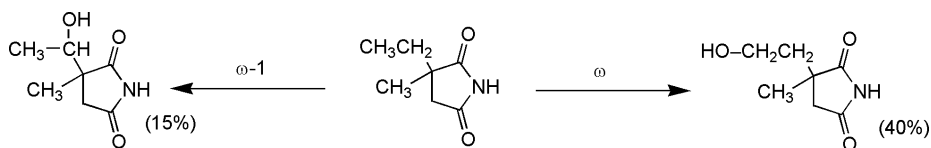


Figura 5.11. Oxidación de cadenas hidrocarbonadas.

Desalquilaciones de aminas, éteres y tioéteres: El mecanismo propuesto para estas oxidaciones consiste en la hidroxilación del carbono en α respecto al heteroátomo, seguido de formación de una sal de oxonio, sal de imonio o sal de sulfonio, según se trate de la oxidación de un éter, una amina o un tioéter, respectivamente. Dicha especie conduce, por hidrólisis, al correspondiente metabolito desalquilado (Figura 5.12).

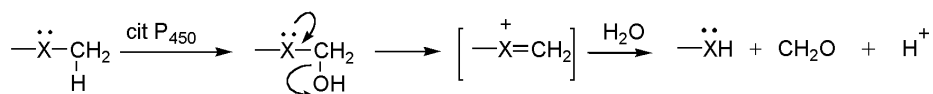


Figura 5.12. Mecanismo de las desalquilaciones metabólicas.

Por la naturaleza del mecanismo implicado, este proceso sólo es posible a partir de sustratos que presentan un átomo de hidrógeno sobre el carbono en posición α respecto al heteroátomo. En consecuencia, esta transformación no tiene lugar en sustratos trisustituidos y, por razones estéricas, es más difícil para los disustituidos que para los monosustituidos. En el caso de las aminas terciarias de tipo alquildimetilamina, la *N*-desmetilación es el proceso más favorable (Figura 5.13).

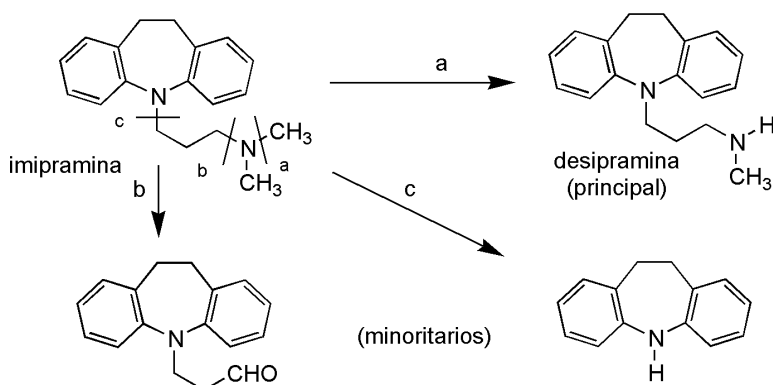


Figura 5.13. Posibles metabolitos de *N*-desalquilación de la imipramina.

Hay que tener en cuenta que el metabolito que se detecta en plasma u orina puede ser tanto la parte de la molécula que contiene el heteroátomo como la parte hidrocarbonada. En el primer caso, se considera el metabolito como el resultado de una *N*-desalquilación o de una *O*- o *S*-desalquilación, mientras que en el segundo caso, cuando se refiere a aminas, se considera un proceso de desaminación oxidante (Figura 5.14). No hay que confundir esta transformación con el proceso catalizado por la MAO (monoamino oxidasa, Apartado 5.1.2), si bien en muchos casos la naturaleza de los metabolitos es la misma, tal y como se indicará más adelante.

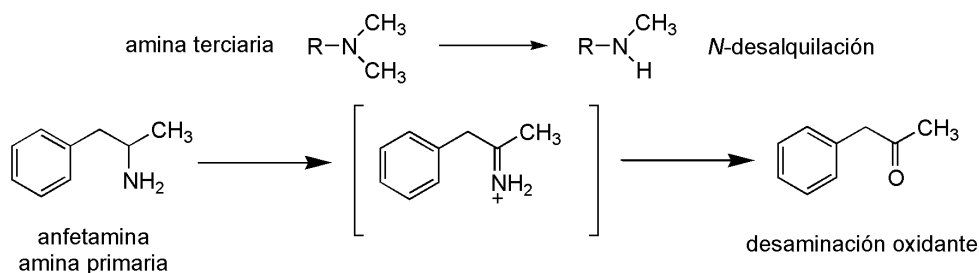


Figura 5.14. *N*-desalquilación y desaminación oxidante.

Oxidaciones de aminas y derivados de azufre: Son procesos catalizados por la flavín monooxigenasa microsómica (FMO). Los productos resultantes (*N*-óxidos, sulfóxidos y sulfonas) suelen ser excretables en orina sin necesidad de reacciones posteriores de Fase II (Figura 5.15).

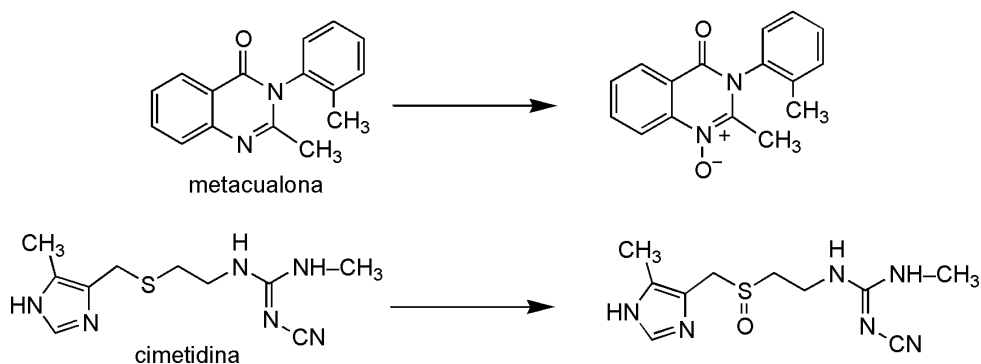


Figura 5.15. Formación de *N*-óxidos y sulfóxidos.

Deshalogenación: Tiene lugar sobre hidrocarburos halogenados, muchos de los cuales se encuentran como contaminantes ambientales en el aire, suelo y aguas, aunque algunos fármacos también pueden presentar este tipo de biotransformación.

En átomos de carbono mono, di y trihalogenados, la transformación más frecuente es la deshidrohalogenación oxidante (Figura 5.16). Mecánísticamente, este proceso está relacionado con la desaminación oxidante.

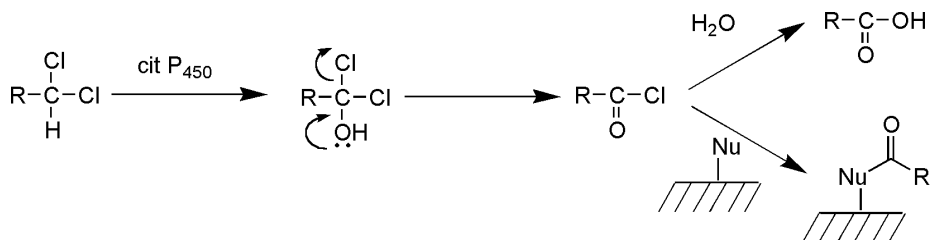


Figura 5.16. Deshalogenación metabólica.

5.1.2. Oxidaciones no microsómicas

Se incluyen en este apartado todos aquellos procesos de oxidación metabólica catalizados por sistemas enzimáticos diferentes del citocromo P_{450} .

Oxidación de alcoholes y de aldehídos: Se trata de procesos catalizados por oxidasas de la fracción soluble del homogenizado hepático. También se denominan deshidrogenasas y son relativamente inespecíficas.

La *alcohol-deshidrogenasa*, dependiente de NAD^+ , oxida la mayor parte de los alcoholes primarios a aldehídos y los secundarios a cetonas. De forma análoga, la *aldehído-deshidrogenasa* cataliza la oxidación de aldehídos a ácidos carboxílicos. La acción consecutiva de ambas enzimas convierte los alcoholes primarios en ácidos carboxílicos.

Desaminación oxidante (MAO): La enzima MAO (monoamino oxidasa) es un enzima de localización mitocondrial especializado en la degradación de ciertas aminas biógenas, especialmente neurotransmisores, si bien algunos xenobióticos también pueden comportarse como sustratos. La MAO es, en realidad, un grupo de isoenzimas dependientes de flavina que oxidan una amplia variedad de aminas biógenas mediante un proceso de desaminación oxidante formalmente análogo al descrito anteriormente, aunque con ciertas limitaciones respecto a la especificidad de sustrato. Así, las aminas primarias no ramificadas en posición α son los mejores sustratos, si bien algunas aminas secundarias, fundamentalmente metilaminas, también pueden serlo (Figura 5.17).

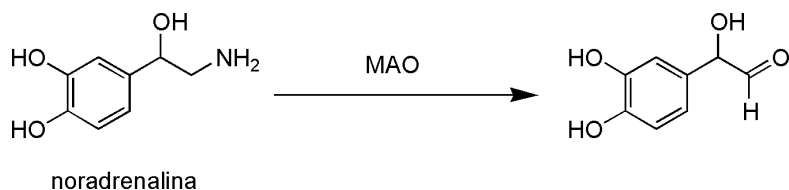


Figura 5.17. Desaminación oxidante catalizada por la MAO.

El mecanismo de oxidación de aminas por la MAO (Figura 5.18) implica la abstracción formal de un hidruro de la posición α del sustrato por parte de la flavina para dar una sal de iminio que, por hidrólisis, conduce al correspondiente aldehído.

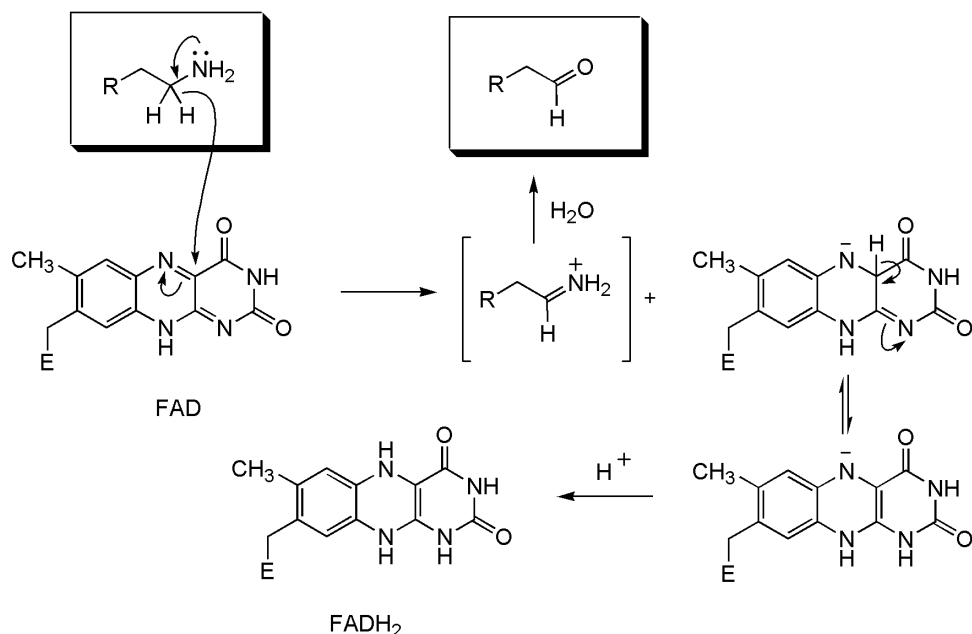


Figura 5.18. Mecanismo de oxidación de aminas por la MAO.

5.1.3. Reducciones

Los procesos de reducción, menos importantes que los de oxidación, se caracterizan por ser dependientes de la NADPH-citocromo C reductasa. Las funciones más susceptibles de experimentar procesos de reducción son los grupos nitro, azo, carbonilo y sulfóxido, así como los alquenos, tal y como se indica en la Figura 5.19.

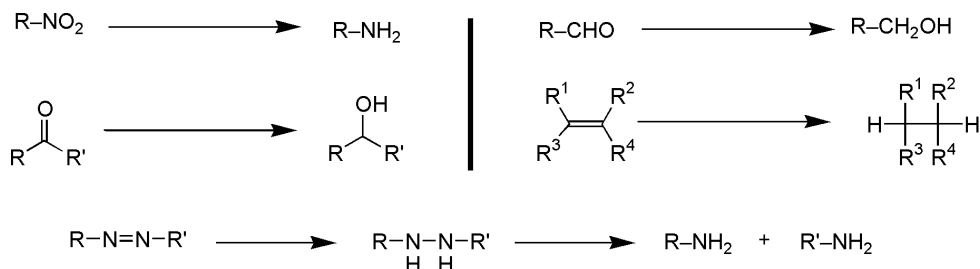


Figura 5.19. Grupos funcionales susceptibles de reducción metabólica,

5.1.4. Hidrólisis

Los procesos de hidrólisis se caracterizan por ser relativamente poco específicos respecto al sustrato. Esta es la forma inmediata de metabolismo de los ésteres y de las amidas, en procesos promovidos por esterasas y amidasas inespecíficas y de amplia distribución en el organismo, especialmente en plasma (Figura 5.20). Como es de esperar, la hidrólisis de amidas es un proceso más difícil que la de ésteres.

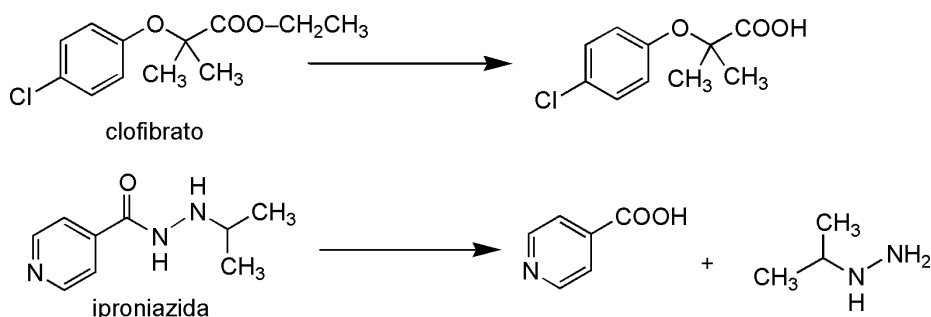


Figura 5.20. Ejemplos de hidrólisis metabólica.

5.2. PROCESOS METABÓLICOS DE FASE II

Los metabolitos resultantes de los procesos de Fase I pueden no ser suficientemente hidrosolubles como para eliminarse rápidamente por la orina. Por ello, la finalidad de los procesos metabólicos de Fase II es la formación de metabolitos más hidrófilos y de rápida eliminación, fundamentalmente a través de la orina.

Los procesos de Fase II reciben también el nombre de *conjugaciones*, que pueden tener lugar con diversos compuestos endógenos, tales como el ácido glucurónico, el sulfato, el glutatión o ciertos aminoácidos, entre otros.

5.2.1. Glucurónidos

Los glucurónidos son los metabolitos resultantes de los procesos de conjugación con el ácido glucurónico, uno de los metabolitos de oxidación de la glucosa. La forma reactiva del ácido glucurónico en el organismo es el UDP-glucuronato, en el que el ácido glucurónico se encuentra ligado al difosfato de uridina. El UDP desempeña el papel de grupo saliente, ya que la reacción de conjugación se produce por ataque nucleófilo sobre el glucuronato (Figura 5.21).

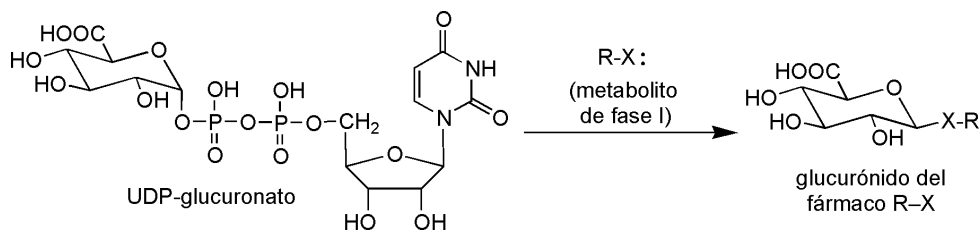


Figura 5.21. Mecanismo de la formación de glucurónidos.

La reacción tiene lugar sobre el carbono anomérico del ácido glucurónico, de tal manera que alcoholes, aminas y tioles dan lugar a acetales, aminales y tioacetales, respectivamente (Figura 5.22). Debido a la naturaleza del grupo funcional resultante, estas especies son sensibles al medio ácido y estables en medio alcalino.

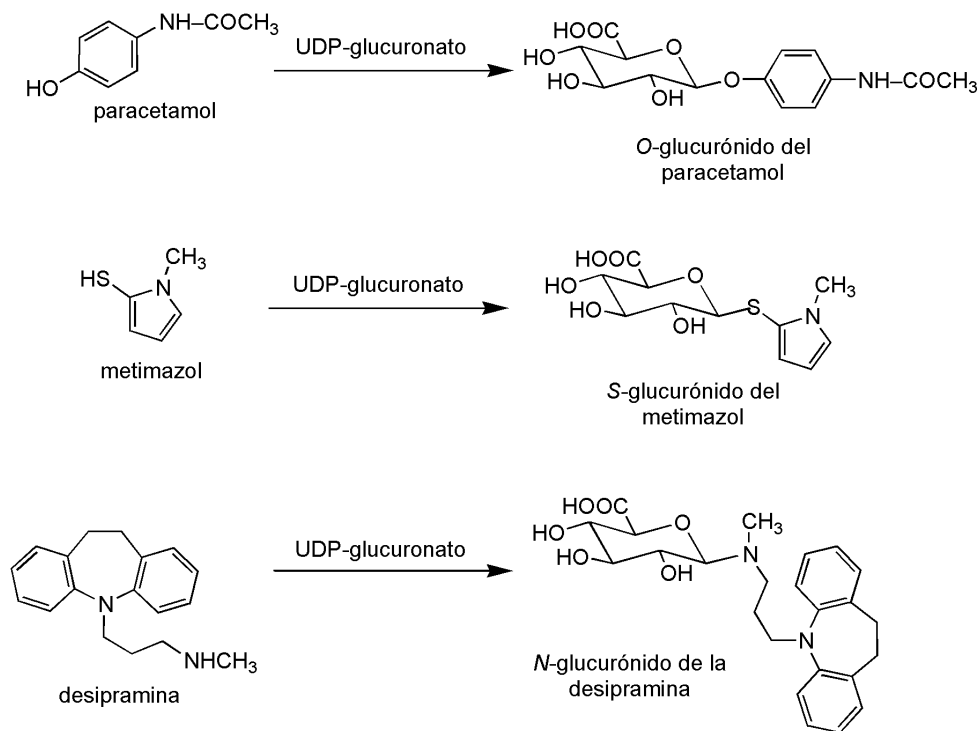


Figura 5.22. Ejemplos de glucurónidos.

En algunos casos pueden formarse C-glucurónidos a partir de fármacos con grupos metileno ácidos (por ejemplo, la fenilbutazona, Figura 5.23). En estos casos, los glucurónidos resultantes son estables tanto en medio ácido como en medio básico.

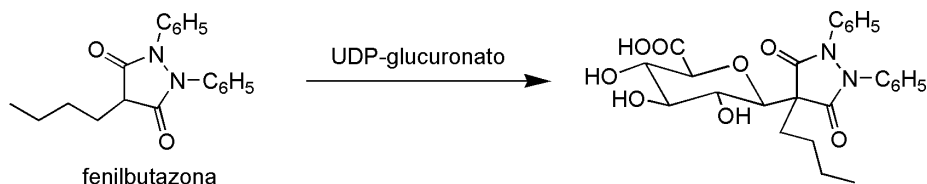


Figura 5.23. Ejemplo de formación de un C-glucurónido.

5.2.2. Conjugaciones con sulfato, con aminoácidos y con glutatión

En la conjugación con *sulfato*, se transfiere un grupo sulfato desde el 5'-fosfoadenosilfosfosulfato (PAPS). Es una ruta importante en el metabolismo de fenoles y alcoholes, aunque las reservas de sulfato en el organismo son escasas (Figura 5.24).

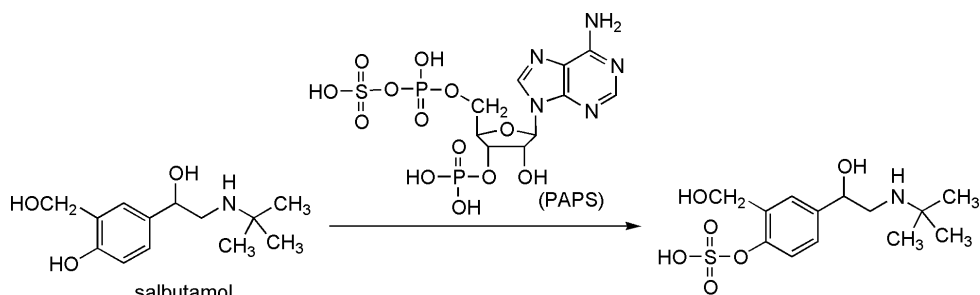


Figura 5.24. Ejemplo de conjugación con sulfato.

Ciertos *aminoácidos* participan en la formación de metabolitos de Fase II a partir de ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos arilacéticos. La glicina es el aminoácido que interviene más comúnmente en este tipo de conjugaciones, que también pueden producirse con la glutamina. Las enzimas que catalizan este proceso son *N*-aciltransferasas que transfieren el xenobiótico ácido, activado por unión a la coenzima A, sobre el grupo amino del aminoácido (Figura 5.25).

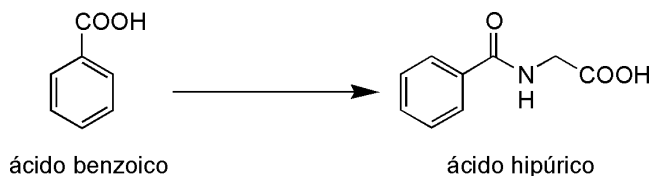


Figura 5.25. Ejemplo de conjugación con glicina.

La conjugación con *glutatión* constituye un proceso metabólico de Fase II de considerable importancia, dada la elevada concentración intracelular de glutatión y su papel como protector frente a la toxicidad de diversos metabolitos. El glutatión es el tripéptido Glu-Cys-Gly y se conjuga a xenobióticos o a

sus metabolitos por reacción sobre el grupo tiol, actuando este como nucleófilo frente a haluros, epóxidos o dobles enlaces activados (Figura 5.26).

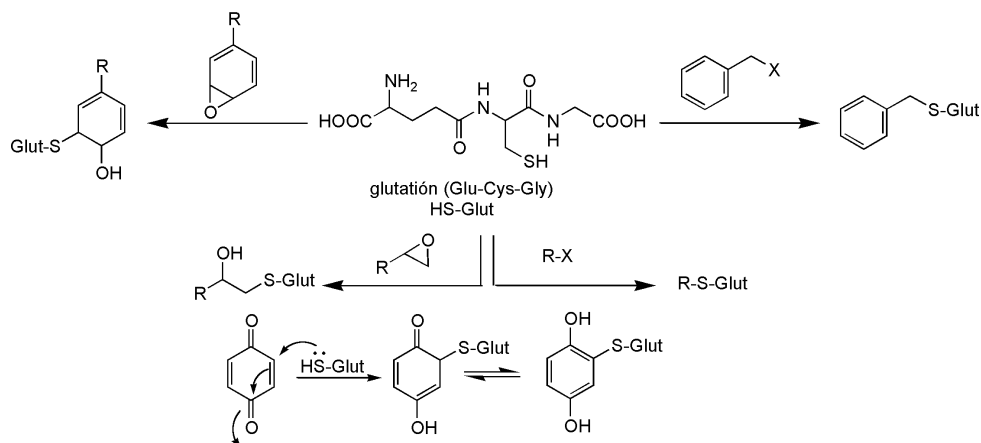


Figura 5.26. Reactividad del glutatión en los procesos metabólicos.

Los conjugados de glutatión suelen eliminarse en forma de ácidos mercaptúricos, proceso por el que los conjugados inicialmente formados experimentan una hidrólisis seguida de una *N*-acetilación (Figura 5.27).

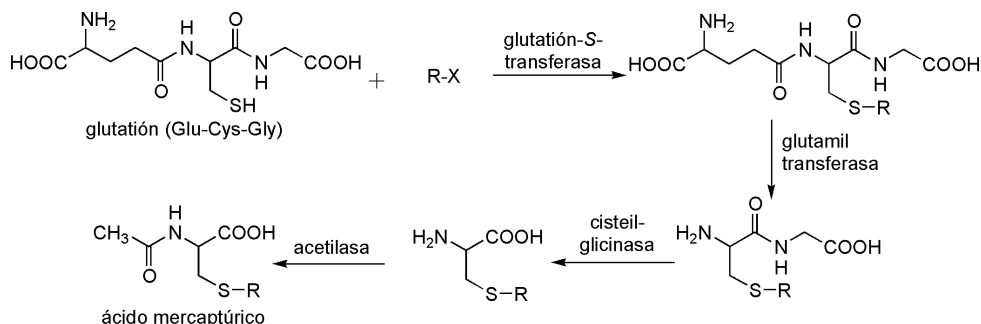


Figura 5.27. Formación de ácidos mercaptúricos.

Puede considerarse que la conjugación con glutatión constituye un mecanismo de bloqueo de ciertas especies electrófilas formadas durante los procesos de Fase I. Dichas especies podrían dar lugar a alquilaciones inespecíficas capaces de desencadenar procesos tóxicos.

5.2.3. Reacciones de acetilación y de metilación

La *acetilación* constituye la vía principal de metabolización para grupos amino. Está mediada por el acetil-CoA, forma activada del ácido acético en los procesos bioquímicos.

La *metilación* tiene más importancia como mecanismo de inactivación o de modulación de la actividad de ciertas biomoléculas que como proceso metabólico propiamente dicho. Implica la transferencia de un grupo metilo del co-factor *S*-adenosilmetionina (SAM) al sustrato mediante una metiltransferasa (Figura 5.28). Como moléculasceptoras se encuentran los grupos alcohol y amino, fundamentalmente.

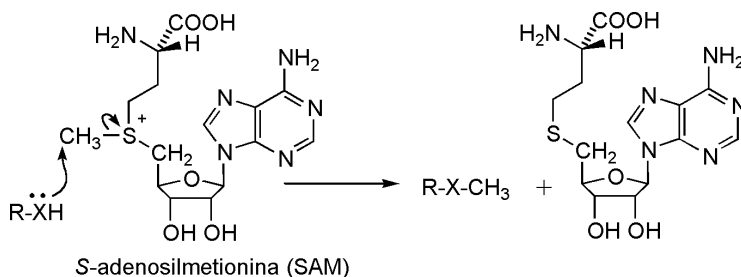


Figura 5.28. Metilación metabólica.

5.3. CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS

Los procesos de Fase I indicados anteriormente conducen a nuevos compuestos que pueden también presentar efectos biológicos notables, sobre todo si su polaridad no es aún suficiente para que puedan eliminarse con rapidez. En consecuencia, con respecto a la molécula original, podemos esperar que el metabolismo dé lugar a procesos de *desactivación*, *bioactivación*, *cambio de actividad* y *toxificación*.

5.3.1. Desactivación

Es un fenómeno frecuente en aquellos fármacos que requieren una elevada lipofilia para ejercer su acción, tal y como ocurre en ciertos barbituratos tras una reacción de oxidación aromática o en los anestésicos locales tras un proceso de hidrólisis (Figura 5.29).

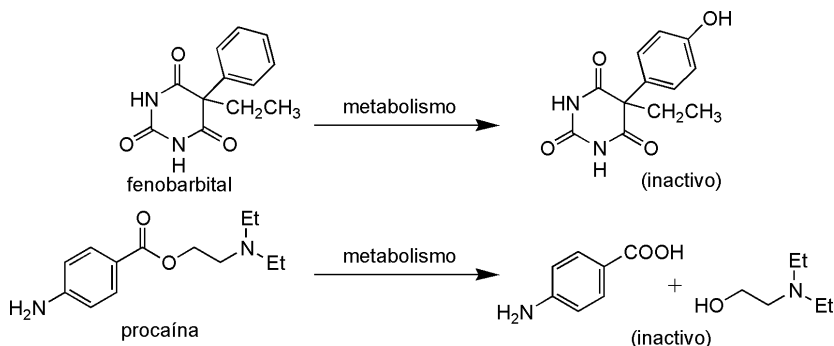


Figura 5.29. Ejemplos de desactivación metabólica.

5.3.2. Bioactivación

Es igualmente posible en muchos casos un proceso de activación metabólica o bioactivación. Son ejemplos de ello las transformaciones de la *fenacetina* a *paracetamol* o la *N*-desalquilación de la *imipramina* a *desipramina* (Figura 5.30). En ambos casos, los metabolitos resultantes son los responsables de la utilidad terapéutica del fármaco.

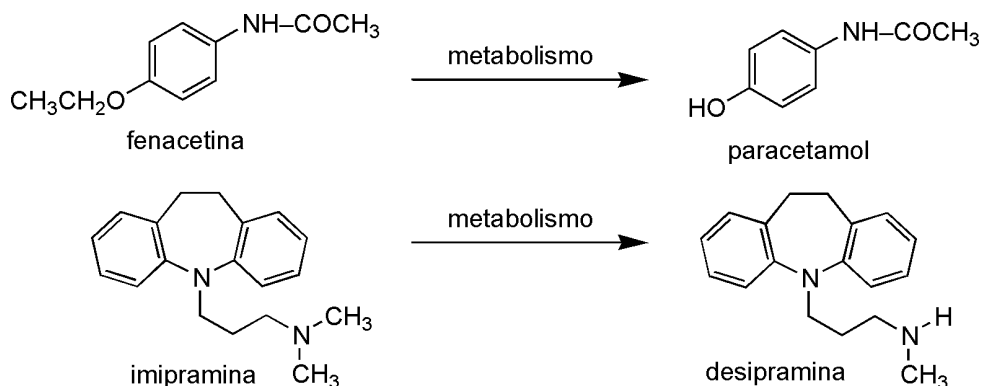


Figura 5.30. Ejemplos de activación metabólica.

5.3.3. Cambio de actividad

En ocasiones, los procesos metabólicos no dan lugar a metabolitos con el mismo tipo de acción farmacológica que el fármaco original. En estos casos tiene lugar un cambio de actividad, como se observa en la *iproniazida*. La iproniazida es un antidepresivo que conduce a la *isoniazida*, un tuberculostático, tras *N*-desalquilación metabólica. En realidad, la actividad como antidepresivo de la iproniazida requiere de su bioactivación por hidrólisis de la hidrazida a la isopropilhidrazina, un inhibidor de la MAO (Figura 5.31 y Capítulo 13).

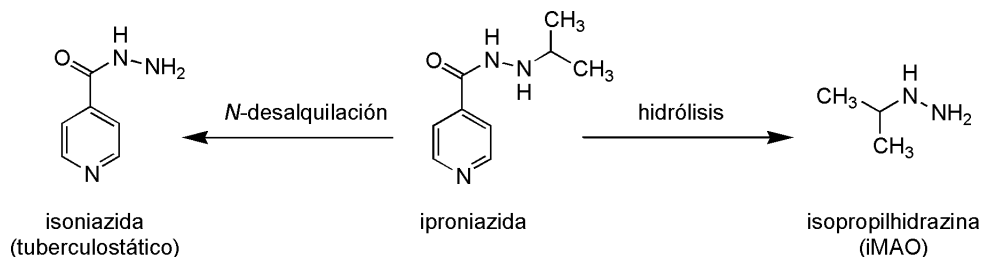


Figura 5.31. Procesos metabólicos en la iproniazida.

5.3.4. Formación de metabolitos tóxicos

Una de las consecuencias más importantes del metabolismo de los fármacos es la formación de metabolitos tóxicos. En muchos casos, este proceso es reversible y las reacciones de sensibilización provocadas por el metabolito desaparecen al suspender el tratamiento. Sin embargo, cuando el metabolito es una especie muy reactiva químicamente, capaz de dañar o de unirse covalentemente a las macromoléculas endógenas, pueden producirse efectos a largo plazo, como la carcinogénesis o la teratogenia.

Los ejemplos de formación de metabolitos tóxicos en los xenobióticos son abundantes. Por ejemplo, en los *hidrocarburos halogenados* ya se ha mencionado que la deshalogenación metabólica puede ser responsable de procesos de acilación inespecífica de proteínas hepáticas (Figura 5.16). Por otra parte, los *hidrocarburos policíclicos aromáticos*, en especial el benzopireno, pueden dar lugar a epóxidos muy reactivos frente a nucleófilos inespecíficos. Estos epóxidos se generan en la primera etapa de la oxidación microsómica por medio del citocromo P₄₅₀, tal y como se indica en la Figura 5.32.

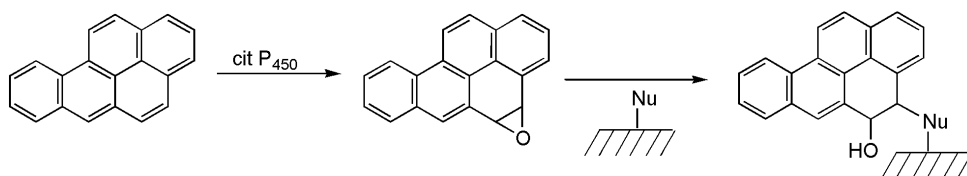


Figura 5.32. Formación de metabolitos tóxicos a partir de hidrocarburos policíclicos aromáticos.

Como ya se ha indicado con anterioridad, al considerar la hidroxilación aromática y la oxidación de alquenos y de alquinos, la formación de epóxidos intermedios puede ser causa de toxicidad.

Un proceso de toxificación asociado a la presencia de sistemas aromáticos es la formación de *quinonas*. Un ejemplo ilustrativo se encuentra en el paracetamol, un analgésico que, a dosis elevadas, puede dar lugar a necrosis hepática mediada por la quinonimina intermedia resultante de un proceso de oxidación microsómica de Fase I (Figura 5.33).

A dosis normales de paracetamol, la quinonimina intermedia generada reacciona con el glutatión, vía reacción de Michael, para dar el metabolito aromático A, que se elimina. Por el contrario, a dosis elevadas del fármaco las reservas de glutatión pueden agotarse y, en ese caso, la quinonimina intermedia, altamente electrófila, podrá dar lugar a procesos tóxicos a través de alguno de los siguientes mecanismos:

a) Reacción con grupos tiol de proteínas hepáticas, dando lugar a su alquilación irreversible.

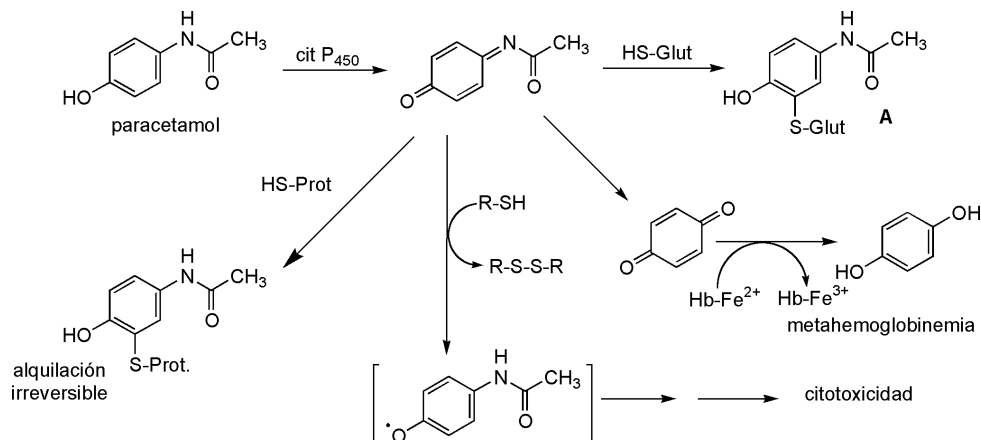


Figura 5.33. Toxicidad metabólica del paracetamol.

b) Generación de especies radicalarias a través de un proceso redox, responsables últimos de daño tisular irreversible, generalmente por alteración de las estructuras lipídicas.

c) Evolución a un sistema quinónico de elevado carácter oxidante, capaz de oxidar el Fe²⁺ de la hemoglobina a Fe³⁺. Esta hemoglobina alterada es inhábil para el transporte de oxígeno, ya que este queda asociado de forma prácticamente irreversible con el catión metálico del grupo hemo. El cuadro clínico derivado de esta alteración recibe el nombre de metahemoglobinemia.

5.4. SELECTIVIDAD ESTEREOQUÍMICA DE LOS PROCESOS METABÓLICOS

Puesto que los procesos metabólicos están mediados por enzimas, estos pueden presentar estereoselectividad, o capacidad de distinguir entre estereoisómeros. Podemos considerar distintos tipos de estereoselectividad:

a) *Estereoselectividad respecto al sustrato:* Tiene lugar cuando los dos enantiómeros de una mezcla racémica se metabolizan a distinta velocidad. Así, mientras que el enantiómero (S)-(+ de la prilocaína (anestésico local) experimenta una hidrólisis lenta, el enantiómero (R)-(-) es responsable de la aparición de toxicidad a través de la anilina resultante de su hidrólisis rápida (Figura 5.34).

Un efecto curioso debido a este tipo de estereoselectividad es el que se observa en el tratamiento con propranolol. Este fármaco experimenta un «efecto de primer paso» estereoselectivo cuando se administra por vía oral. El resultado es la metabolización preferente del distómero, el enantiómero de configuración absoluta (R). En cambio, tanto el eutómero como el distómero se meta-

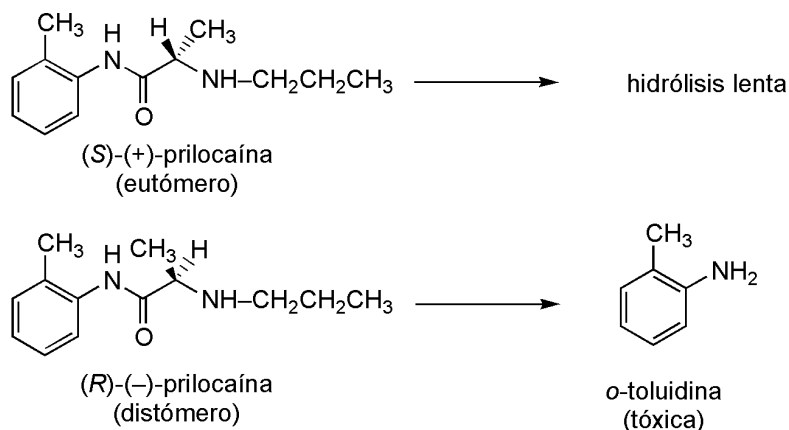


Figura 5.34. Estereoselectividad metabólica respecto al sustrato.

bolizan por igual cuando el propranolol se administra por vía parenteral. Así, para un mismo nivel plasmático del fármaco, la actividad resulta mayor si este se ha administrado por vía oral en vez de por vía parenteral.

b) *Estereoselectividad respecto al producto*: En este caso, el sistema enzimático es capaz de diferenciar entre los dos grupos químicamente equivalentes de un centro proestereogénico². Así, una molécula con centros proestereogénicos puede metabolizarse para dar selectivamente uno de los dos posibles enantiómeros del metabolito resultante (Figura 5.35).

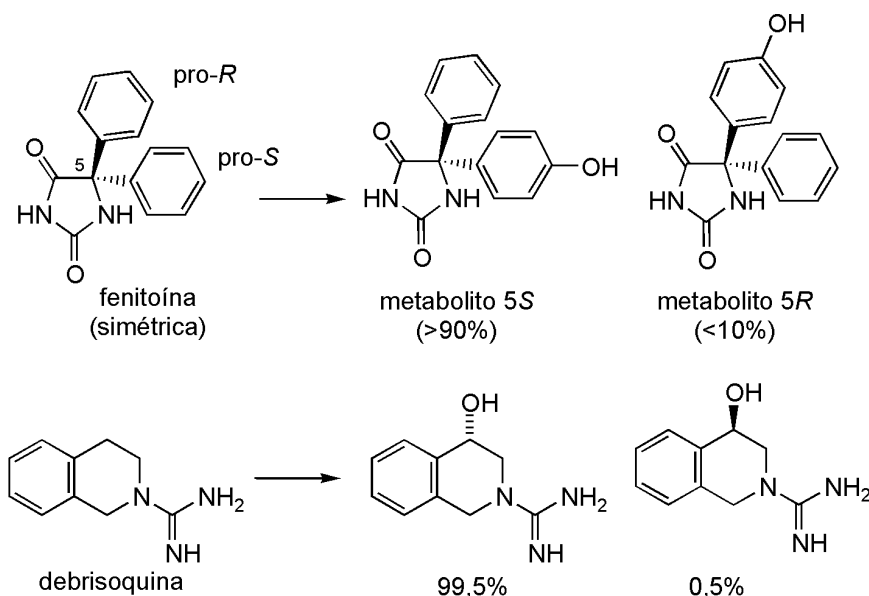


Figura 5.35. Estereoselectividad metabólica respecto al producto.

c) *Estereoselectividad respecto al sustrato y al producto simultáneamente*: En este caso, uno de los enantiómeros de una mezcla racémica conduce a un metabolito en el que se forma un nuevo centro estereogénico de forma diastereoselectiva. Un ejemplo es la β -hidroxilación de la (*S*)- α -metildopamina a la (1*R*,2*S*)- α -metilnoradrenalina (Figura 5.36).

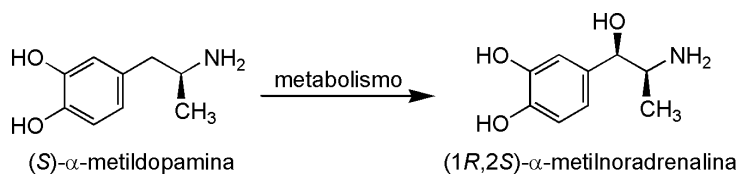


Figura 5.36. Estereoselectividad metabólica respecto al sustrato y al producto.

Existen otros fenómenos relacionados con la estereoselectividad en los procesos metabólicos. Así, pueden producirse *racemizaciones* por las que, aunque se administre un único enantiómero, se encuentra el racémico cuando se analizan los niveles plasmáticos del fármaco. Este fenómeno puede adquirir especial relevancia cuando la actividad farmacológica de ambos enantiómeros no es equivalente o cuando uno de los enantiómeros puede dar lugar a procesos tóxicos.

Por otra parte, se conoce el fenómeno de *inversión de configuración*. Por ejemplo, en los «profenos» (ácidos 2-arilpropiónicos antiinflamatorios) se ha demostrado que el distómero (*R*)-(-) se convierte metabólicamente en el eutómero (*S*)-(+). La reacción tiene lugar a través del correspondiente intermedio acil-CoA en un proceso estereoselectivo que tiene lugar exclusivamente a partir del distómero (Figura 5.37). No obstante, si bien podría considerarse que la administración de «profenos» como mezclas racémicas sería terapéuticamente aceptable, se ha demostrado que los acil-CoA derivados de los distómeros (*R*)-(-) pueden incorporarse en la biosíntesis de los lípidos, por lo que se recomienda la administración de este tipo de fármacos en forma enantioméricamente pura (Capítulo 4, Apartado 6.2).

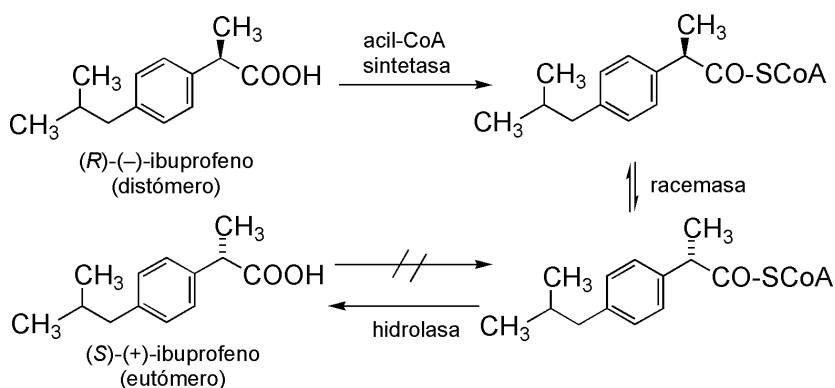


Figura 5.37. Inversión metabólica de los profenos.

Otro de los fenómenos relacionados con la estereoselectividad metabólica es la existencia de los llamados *polimorfismos metabólicos*. Se deben a diferencias genéticas entre individuos que condicionan el modo y la velocidad de metabolización de numerosos fármacos.

El fenómeno se estudió inicialmente con el fármaco *debrisoquina*. Se descubrió que la mayor parte de la población podía metabolizar el fármaco con rapidez y de forma estereoselectiva (Figura 5.35). Este segmento de población recibió el nombre de *metabolizadores rápidos* (MR). El resto de la población lo hacía con lentitud y de forma no estereoselectiva. Son los llamados *metabolizadores lentos* (ML), en los que se descubrió una deficiencia en un subtipo determinado de citocromo P_{450} . La importancia de esta serie de observaciones radica en que los metabolizadores lentos de debrisoquina lo son también de otros fármacos diferentes, entre los que se incluyen adrenérgicos, antidepresivos, antiarrítmicos y opiodes, por citar algunos de los más representativos. Estos individuos constituyen un grupo de riesgo ya que, las mismas pautas de dosificación utilizadas para los metabolizadores rápidos, pueden generar fenómenos de toxicidad por sobredosificación en la terapia con esos fármacos. Se da el caso de que entre ciertos grupos de población (orientales), este fenotipo es más frecuente que en otros (caucásicos). En la Figura 5.38 se indican dos ejemplos de fármacos para los que se ha observado polimorfismo metabólico, así como modelos de curvas de nivel plasmático para los distintos perfiles de metabolización.

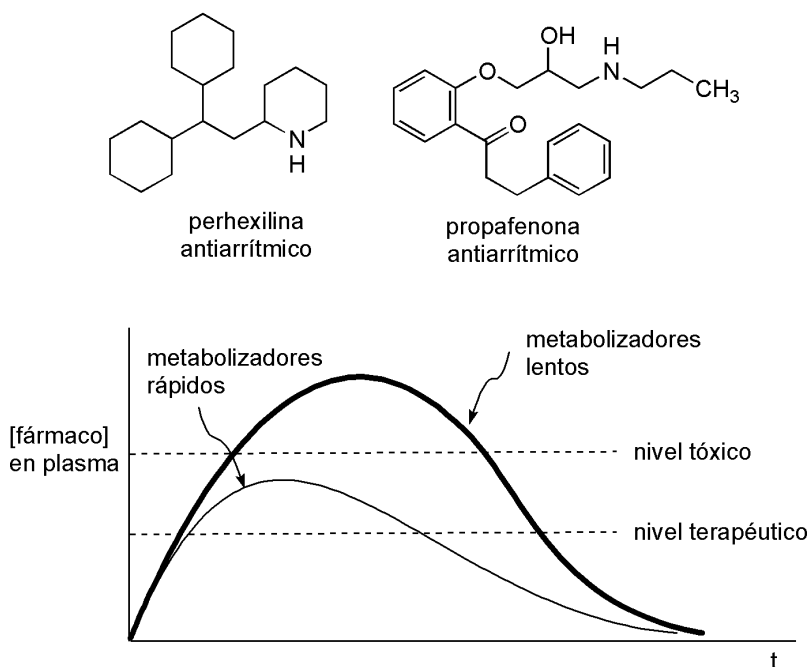


Figura 5.38. Fármacos que presentan polimorfismo metabólico.

En la actualidad, el estudio sistemático de los polimorfismos metabólicos se engloba dentro de la *farmacogenómica*. Esta nueva disciplina trata del estudio, desde un punto de vista genético, de las variaciones en la respuesta de cada individuo frente a la acción de los fármacos. Parece demostrado que la variabilidad observada en los efectos farmacológicos y de toxicidad frente a un determinado fármaco dentro de un grupo de población se debe, en gran medida, a fenómenos de polimorfismo genético. De entre ellos, los debidos a alteraciones de un solo nucleótido en un fragmento del genoma son los responsables de la mayor parte de las alteraciones observadas. En este contexto, se han dado a conocer diversos estudios en los que se demuestra la existencia de variaciones importantes en la inmensa mayoría de enzimas implicadas en los procesos metabólicos, lo que permite explicar las diferencias de metabolización observadas entre distintos grupos de población. La comprensión del papel que desempeñan los polimorfismos genéticos en la respuesta frente a determinados tipos de agentes terapéuticos es de esperar que ayude, a medio y largo plazo, al diseño de fármacos más eficaces por su mejor adaptación a las características genéticas de un determinado grupo de población.

5.5. DISEÑO DE FÁRMACOS BIORREVERSIBLES

Se denominan fármacos biorreversibles aquellos cuya actividad farmacológica está condicionada por los procesos metabólicos. Según cuál sea el resultado del metabolismo, podremos distinguir entre los *profármacos* y los *fármacos de inactivación controlada*.

5.5.1. Profármacos

Los profármacos son fármacos inactivos en sí mismos que dan lugar a un metabolito responsable de la actividad farmacológica. El diseño de profármacos suele realizarse con la finalidad de modificar alguna característica farmacocinética o galénica del fármaco con objeto de mejorar su aplicación terapéutica. A continuación se indican algunas de las aplicaciones más frecuentes:

a) *Mejoras de índole galénico*

En ocasiones, la finalidad de la utilización de profármacos obedece a cuestiones de índole galénico, tales como aumentar la *solubilidad* en agua para preparar formas farmacéuticas de vehículo acuoso. Así, por ejemplo, la prednisona es un antiinflamatorio poco soluble en agua y no administrable por vía parenteral; su conversión en el correspondiente hemisuccinato da lugar a un derivado soluble en agua que puede revertir al fármaco activo por hidrólisis (Figura 5.39).

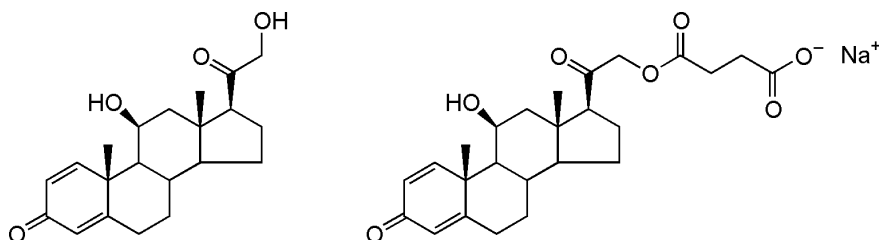


Figura 5.39. Prednisolona y su hemisuccinato.

En ocasiones, se pretende mejorar las *características organolépticas* en las formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, el cloranfenicol es un antibiótico de intenso sabor amargo que puede incorporarse en jarabes en forma del correspondiente palmitato, que es insípido (Figura 5.40).

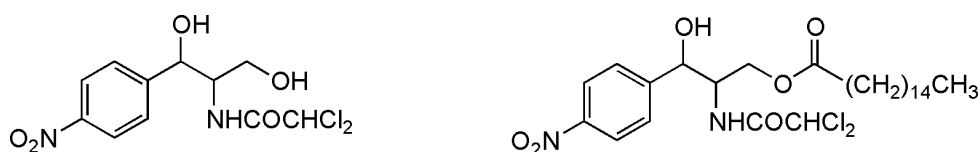


Figura 5.40. Cloranfenicol y su palmitato.

b) *Mejoras de índole farmacocinético:*

Pueden afectar a la *liberación* del fármaco. Por ejemplo, en hormonas como la testosterona (hormona androgénica y anabolizante), se puede conseguir una liberación lenta y constante por medio del correspondiente palmitato. De esta forma, el profármaco resultante es apto para su administración intramuscular a dosis relativamente elevadas, acumulándose en los tejidos grasos, de los que se irá liberando lentamente por hidrólisis. Este es el fundamento de la llamada «acción depôt» (o de depósito), lo que representa una mejora importante tanto en las pautas de dosificación del fármaco como en los niveles plasmáticos resultantes (Capítulo 19). Así, serán posibles administraciones muy espaciadas que permitirán alcanzar niveles plasmáticos de la hormona semejantes a sus niveles fisiológicos (Figura 5.41).

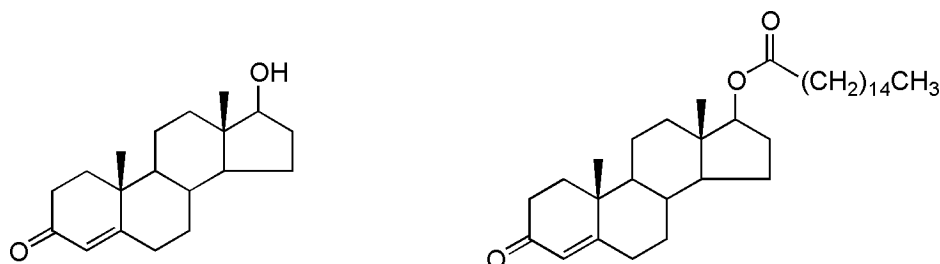


Figura 5.41. Testosterona y una de sus formas de depósito.

La *absorción* también puede modificarse favorablemente mediante el uso de profármacos. Este es el caso de la ampicilina, cuya absorción por vía oral es escasa debido a su elevada polaridad. Por este motivo, se utiliza en su lugar la pivampicilina, mucho más lipófila (Figura 5.42). En el mismo caso se encuentra el enalaprilato, un inhibidor de la enzima convertidor de angiotensina (ECA), que se emplea como profármaco en forma de éster etílico (enalapril).

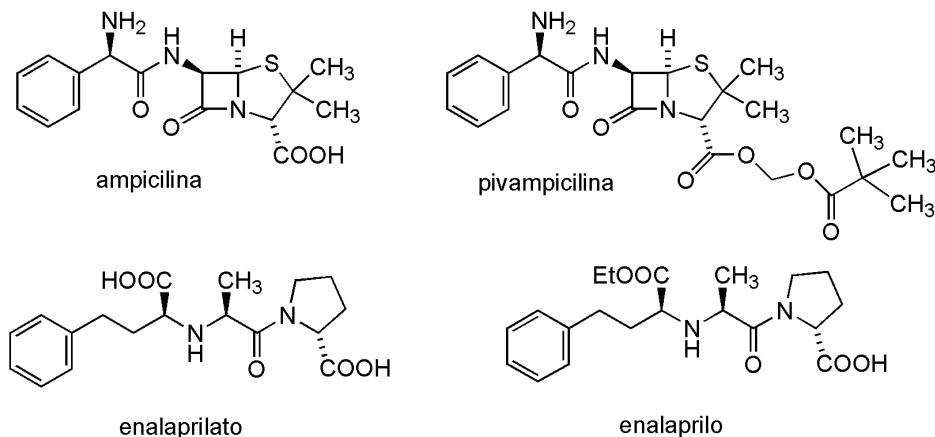


Figura 5.42. Profármacos en los que se mejora la absorción oral.

En ocasiones, el proceso que se pretende mejorar es la absorción a través de la piel. En el caso del *clioquinol*, un éster acetoximetílico del mismo se ha mostrado más efectivo que el ácido libre en el tratamiento de la psoriasis. También la dipivefrina es más activa que la adrenalina para el tratamiento del glaucoma, como consecuencia de su mejor absorción a través de la córnea en forma de pomadas (Figura 5.43).

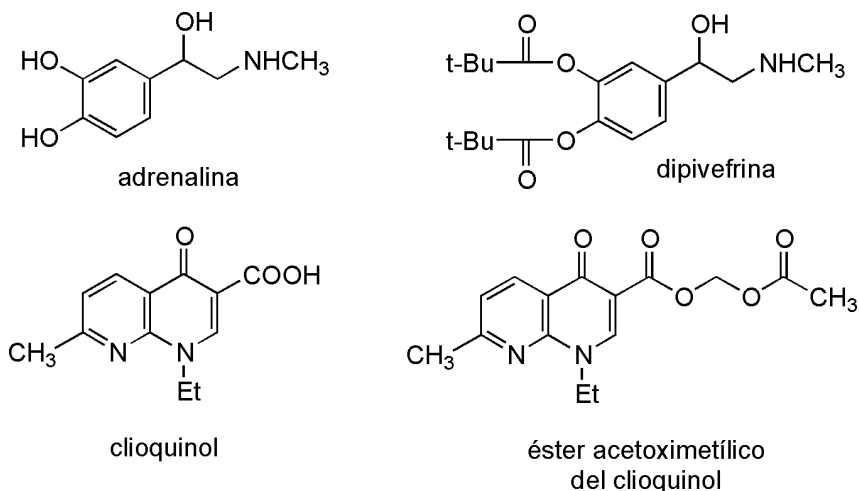


Figura 5.43. Profármacos en los que se mejora la absorción a través de la piel.

El uso de profármacos puede permitir la modificación de la *distribución* o *localización* de un fármaco concreto. Así, por ejemplo, la *hidrocortisona* (Capítulo 19) es un antiinflamatorio que, cuando se administra por vía tópica, difunde muy rápidamente por la piel y requiere el empleo de dosis repetidas para mantener una concentración local elevada. Una manera de paliar este inconveniente ha consistido en el diseño de un profármaco de tipo espirotiazolidina que origina metabólicamente un sulfuro capaz de formar un enlace de tipo disulfuro con los restos de cisteína de las proteínas de la piel y limitar así su distribución (Figura 5.44). Esta forma de depósito libera lentamente la hidrocortisona por hidrólisis, lo que permite alcanzar niveles plasmáticos más adecuados que por administración directa del fármaco.

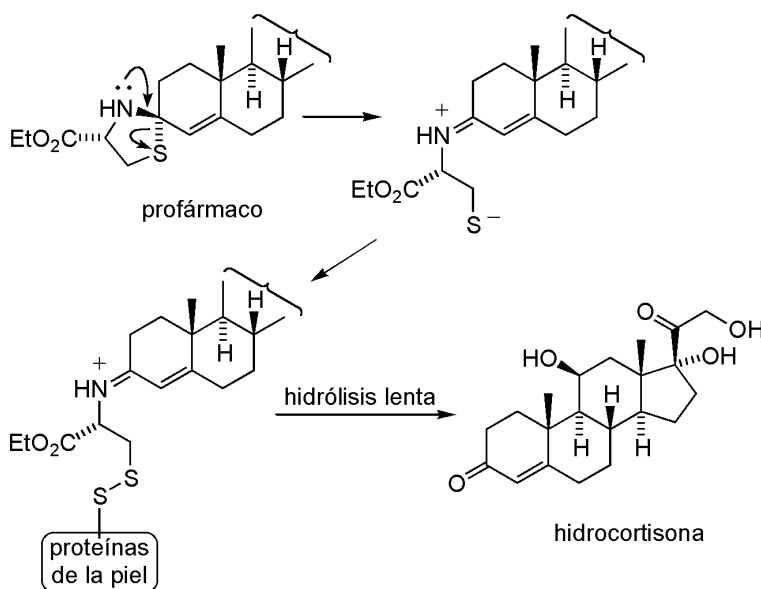


Figura 5.44. Profármaco de distribución limitada de la hidrocortisona.

Otro ejemplo de control en la distribución lo encontramos en las sulfonamidas antibacterianas. Estos compuestos presentan un grupo polar que impide su absorción intestinal (Capítulo 26). La eliminación metabólica de dicho grupo por parte de la flora bacteriana intestinal conduce a la sulfonamida activa. Puesto que esta eliminación tiene lugar en la parte final del tracto gastrointestinal, el uso de estas sulfonamidas queda condicionado al tratamiento de infecciones localizadas en esa zona (Figura 5.45).

Las sulfonamidas indicadas en la figura constituyen ejemplos representativos de dos de las estrategias más habituales empleadas en el diseño de este tipo de compuestos. Así, el ftalilsulfatiazol se considera un *profármaco transportador* del sulfatiazol en el que el grupo ftalilo se comporta como un *grupo modulador lábil*. Este tipo de grupos, denominados genéricamente *grupos mo-*

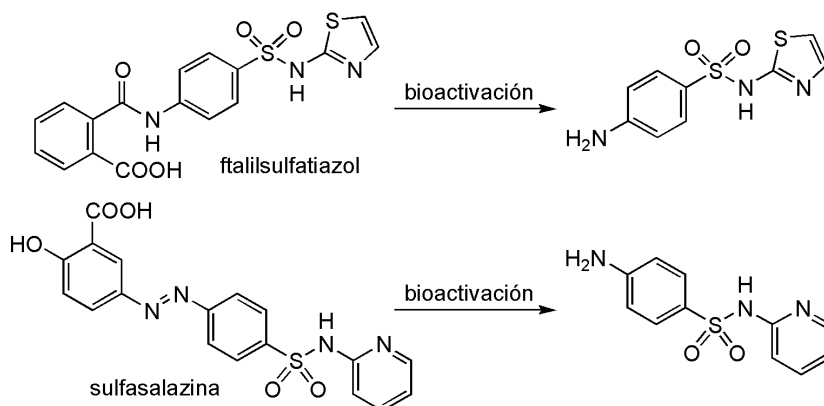


Figura 5.45. Sulfonamidas antibacterianas de distribución controlada.

duladores, se caracteriza por requerir procesos hidrolíticos, químicos o enzimáticos, para proporcionar la especie activa. Por otra parte, la sulfasalazina es, además, un ejemplo de los denominados *profármacos bioprecursores*, que se caracterizan por requerir procesos de activación no hidrolíticos para su activación. En el ejemplo indicado, la activación metabólica tiene lugar por reducción del grupo azo.

También algunas β -haloalquilaminas anticancerosas se han diseñado como fármacos de este tipo. En los tumores sólidos se dan condiciones favorables para la reducción metabólica, como consecuencia de los menores niveles de oxígeno y de la elevada acidez. Con estas premisas se diseñaron las β -haloalquilaminas indicadas en la Figura 5.46 como bioprecursores de una mostaza nitrogenada alquilante tras la reducción metabólica de los grupos funcionales en posición *para* del anillo aromático. Así, en estado de profármaco, el carácter atrayente de electrones de dichos grupos (sulfóxido, nitro, azo) impide la formación de la sal de aziridinio, que es la especie alquilante activa (Capítulo 4).

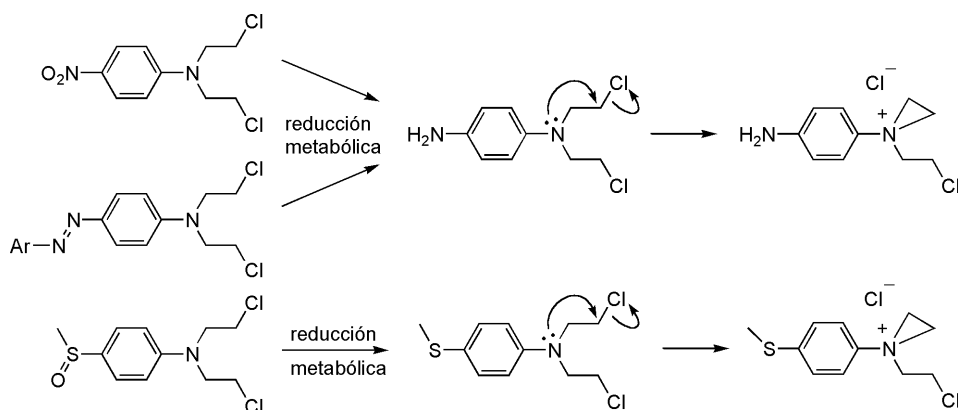


Figura 5.46. Ejemplos de fármacos bioprecursores.

Sin embargo, tras la reducción en las células tumorales a sulfuro y anilina, el carácter dador de electrones de estos grupos favorece la formación de la especie alquilante con la consiguiente activación del fármaco.

En otros casos, los profármacos bioprecusores requieren procesos de oxidación para su activación. Tal es el caso de la 3-(*p*-clorofenil)pirrolidina, un bioprecursor del baclofeno que puede atravesar la barrera hematoencefálica para dar niveles apreciables del fármaco en el sistema nervioso central (Figura 5.47).

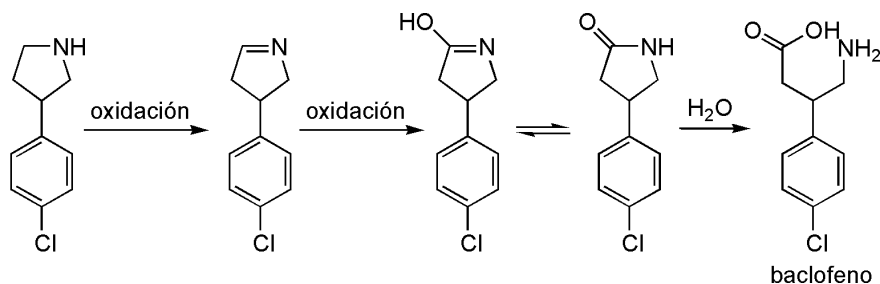


Figura 5.47. Bioactivación de la 3-(*p*-clorofenil)pirrolidina.

Algunos profármacos se han diseñado por incorporación de un fragmento polivalente que actúa simultáneamente como modulador y bioprecursor. Son los denominados profármacos mixtos. Este concepto es el que ha aplicado Bodor en el diseño de bioprecusores de distribución selectiva en el sistema nervioso central a partir de un éster del ácido dihidropiridina-3-carboxílico como fragmento polivalente. Este fragmento está relacionado estructuralmente con la porción de dihidropiridina de la coenzima NADH (Figura 5.48). Los

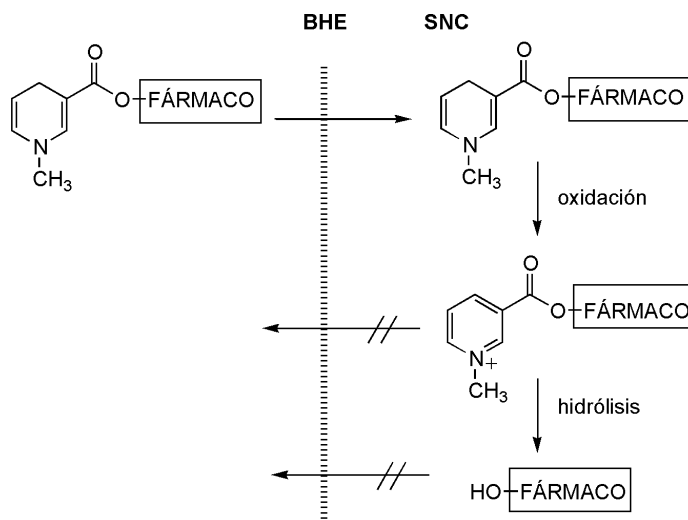


Figura 5.48. Diseño de profármacos mixtos para su localización en el sistema nervioso central.

profármacos resultantes son muy lipófilos y atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, ya que pueden valerse del sistema de transporte facilitado propio de la coenzima NADH. Una vez en el interior del sistema nervioso central, la porción de dihidropiridina se oxida a la correspondiente sal de piridinio (por analogía con el sistema NADH/NAD⁺), por lo que el compuesto ya no puede abandonar el sistema nervioso central. La hidrólisis final del éster piridinio-3-carboxílico conduce a la especie activa del fármaco.

La dopamina y la fenitoína son dos ejemplos de fármacos sobre los que se ha aplicado este tipo de modificación (Figura 5.49).

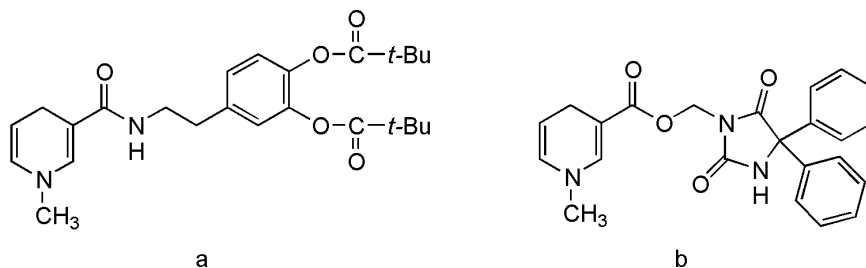


Figura 5.49. Profármacos mixtos de la dopamina (a) y de la fenitoína (b).

De la comparación de las dos estrategias anteriores para el diseño de profármacos (transportadores frente a bioprecursores) pueden extraerse las siguientes conclusiones:

a) Los profármacos transportadores presentan un fragmento adicional lábil, destinado a modificar su localización o distribución, que se une temporalmente al fármaco. Dicho fragmento no se encuentra presente en los profármacos bioprecursores.

b) Los profármacos transportadores presentan una alteración importante de la lipofilia con relación a la forma activa. Por el contrario, la lipofilia permanece prácticamente inalterada en los profármacos bioprecursores.

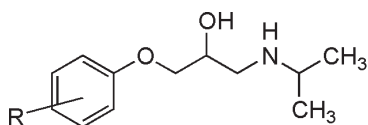
c) La activación metabólica de los profármacos transportadores suele ser de tipo hidrolítico (químico o enzimático), mientras que en los profármacos bioprecursores implica procesos *redox* propios de reacciones metabólicas de Fase I.

Dado que el diseño de profármacos bioprecursores viene dictado por las transformaciones funcionales que cabe esperar para la molécula original como resultado de los procesos metabólicos a los que estará expuesta, durante los últimos años ha emergido el concepto de *análisis retrometabólico* como herramienta para el diseño de este tipo de profármacos.

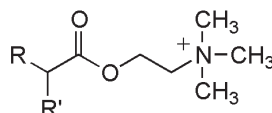
5.5.2. Fármacos de inactivación controlada (fármacos «blandos» o «soft drugs»)

Reciben este nombre aquellos fármacos que se administran en una forma activa capaz de experimentar una inactivación metabólica rápida, predecible y controlada. De esta manera, no sólo se reducen los riesgos de toxicidad, sino que también se puede controlar la duración de la acción del fármaco. Así, basta con interrumpir la administración para que cese el efecto. El concepto de fármaco blando es opuesto al de profármaco. Mientras que un profármaco es una especie *inactiva* diseñada para favorecer su activación a través de una ruta metabólica determinada, un fármaco blando es una especie *activa* diseñada para que se inactive metabólicamente de forma controlable.

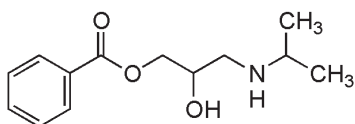
En general, los fármacos blandos tienen una vida media más corta que los correspondientes análogos «duros» y suelen administrarse por vía endovenosa, por lo que su uso está limitado a la terapia hospitalaria. En la Figura 5.50 se muestran algunos ejemplos de fármacos blandos.



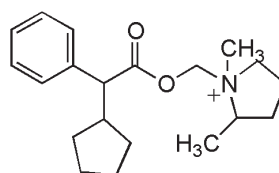
ariloxipropanolamina



anticolinérgico



análogo "blando" de una
ariloxipropanolamina



análogo "blando" de un
anticolinérgico

Figura 5.50. Ejemplos de fármacos «blandos».

Como puede observarse, los análogos blandos guardan una estrecha relación estructural con los correspondientes fármacos duros de los que derivan. Presentan propiedades fisicoquímica similares, si bien su toxicidad es menor como consecuencia de una fácil y rápida hidrólisis metabólica.

Notas

1. La llamada fracción microsómica de las células hepáticas es el precipitado resultante de la centrifugación a 100.000 g del homogenizado hepático. Los microsomas, por tanto, no son ningún orgánulo celular definido sino una fracción del homogenizado hepático, especialmente abundante en retículo endoplasmático liso.
2. Un centro proestereogénico es aquel que conduce a un centro estereogénico como resultado del cambio de uno de sus sustituyentes por otro distinto de los ya presentes.

Estrategias en la búsqueda de nuevos fármacos

Uno de los objetivos fundamentales de la Química Terapéutica es la búsqueda de nuevos fármacos que resulten más potentes, más selectivos y menos tóxicos en su acción terapéutica. Sin embargo, el proceso de búsqueda de nuevos fármacos no sólo está condicionado por estas premisas sino que también deben tenerse en cuenta otros aspectos. Entre ellos cabe destacar, además de consideraciones económicas, el interés científico y terapéutico que justifiquen el desarrollo de un nuevo fármaco frente a otros fármacos ya existentes con las mismas o parecidas aplicaciones terapéuticas, así como la prioridad del proyecto dentro de las líneas de investigación que puede desarrollar simultáneamente una compañía farmacéutica, es decir, evaluar objetivamente si el proyecto representa una opción de futuro o bien debe desarrollarse de forma inmediata.

En la Figura 6.1 se indican algunas de las etapas más representativas del desarrollo de un fármaco. Dada la enorme inversión económica y de tiempo que se requiere para alcanzar la fase de comercialización, es fácil comprender la importancia de las etapas iniciales (identificación y optimización de un «cabeza de serie» o «hit»¹) en el conjunto del proceso. Otro aspecto a destacar del mismo es que puede quedar interrumpido, o requerir la vuelta a una etapa anterior, si las propiedades de la molécula en desarrollo no son las adecuadas.

En este capítulo se tratarán de forma muy esquemática las distintas estrategias que se han empleado para el descubrimiento de nuevos compuestos farmacológicamente activos (cabezas de serie). Desgraciadamente, puesto que no existen pautas concretas al respecto, este es uno de los aspectos que requiere mayor creatividad, intuición y acierto en todo el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco.

Desarrollo de fármacos

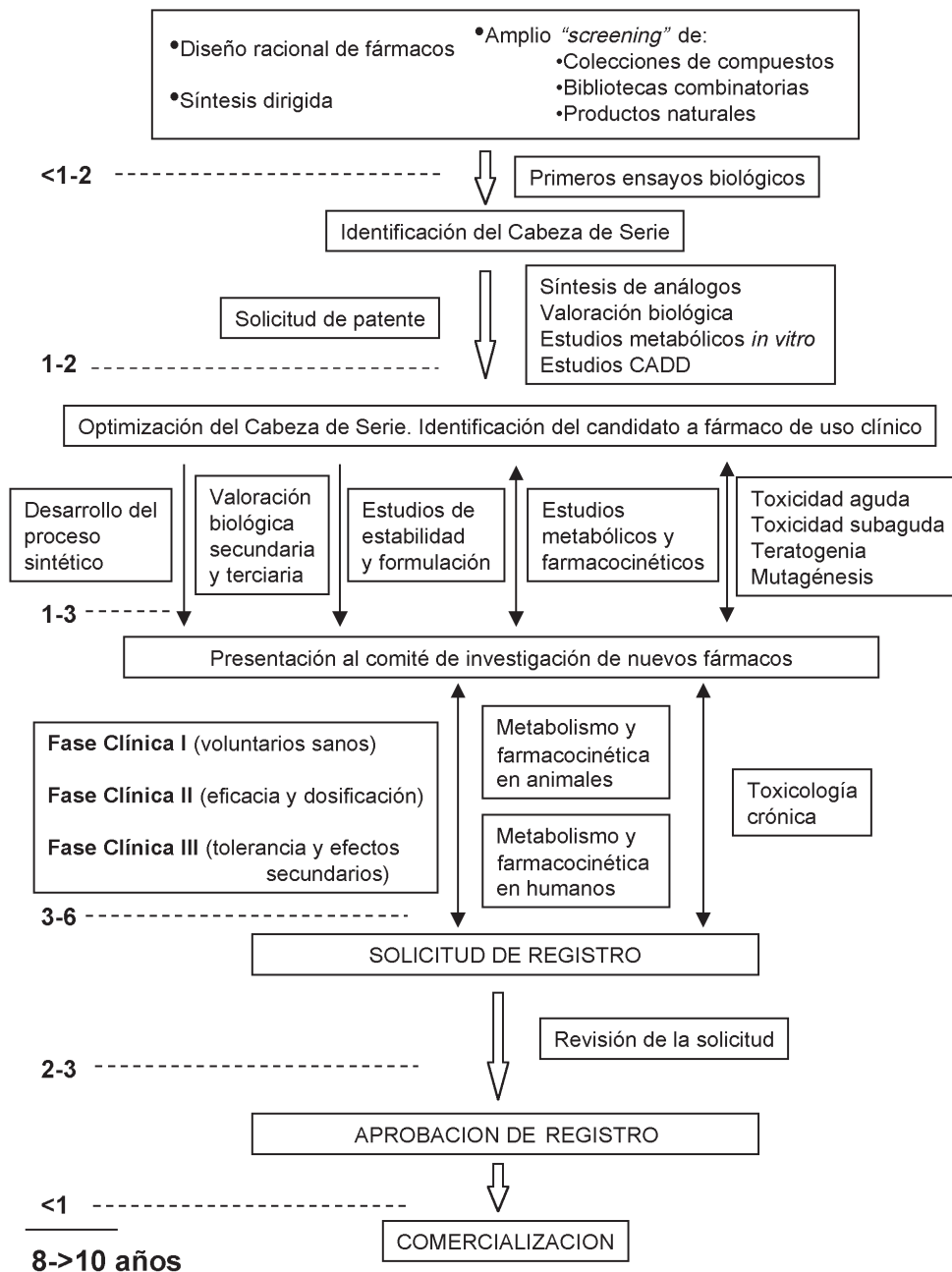


Figura 6.1. Etapas en el desarrollo de un fármaco.

6.1. PRINCIPALES PROCEDIMIENTOS PARA EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS

Salvo contadas excepciones, la mayoría de los nuevos compuestos cabeza de serie hasta la década de los años setenta procedían de descubrimientos fortuitos u observaciones casuales. No obstante, con los avances de la Bioquímica, la Biología Molecular y la Genética, se han desarrollado métodos más *racionales* basados en el conocimiento y la regulación de nuevas enzimas, receptores y ligandos endógenos, así como en el conocimiento de las disfunciones bioquímicas implicadas en ciertos procesos patológicos. Más recientemente, el conocimiento del código genético y la posibilidad de clonar y expresar miles de nuevas proteínas, está permitiendo el descubrimiento de *dianas moleculares*², algunas de las cuales han dado lugar a nuevas *dianas terapéuticas*³.

Por otra parte, las aproximaciones menos sistemáticas basadas en el cribado (o «*screening*») de un gran número de moléculas en diversos ensayos *in vitro* se han visto relanzadas en los últimos años tanto por la eclosión de la *química combinatoria*⁴ como por la automatización de los ensayos bioquímicos (cribado de alta eficiencia o «*high throughput screening*», HTS) capaces de orientar de un modo eficaz la búsqueda de aquellos compuestos con un perfil de actividad más prometedor.

Del análisis de los diversos procesos que se han puesto en juego para el descubrimiento nuevos fármacos, pueden distinguirse cuatro estrategias fundamentales (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Procesos para el descubrimiento de nuevos fármacos.

Origen	Posibles ventajas	Posibles limitaciones
Productos naturales	Singularidad Solubles en agua	Estructura compleja Pequeñas cantidades
Cribado de colecciones elegidas al azar (HTS)	Diversidad	Costosas Posibilidad de compuestos con propiedades físicas inadecuadas (PM, clogP)
Fármacos conocidos	Propiedades adecuadas Pocas modificaciones estructurales	Limitaciones derivadas de la propiedad intelectual (patentes)
Ligando endógeno	Racional Colecciones dirigidas	Conocimiento del ligando Conocimiento del proceso bioquímico
Diana terapéutica	Racional Diversidad Nuevos cabezas de serie	Conocimiento de la diana terapéutica Posibilidad de compuestos con propiedades físicas inadecuadas (PM, clogP)

- a) Estudio u observación fortuita de los efectos biológicos de productos de origen natural o sintético.
- b) Cribado sistemático de familias de compuestos, generalmente elegidas al azar, en determinados ensayos biológicos o bioquímicos.
- c) Mejora de los fármacos ya existentes.
- d) Diseño racional, basado en la analogía estructural con un ligando endógeno o en la generación de colecciones de compuestos a partir de una diana terapéutica determinada.

6.2. ESTUDIO U OBSERVACIÓN FORTUITA DE LOS EFECTOS BIOLÓGICOS DE PRODUCTOS DE ORIGEN NATURAL O SINTÉTICO

La observación, ya sea intencionada o fortuita sobre humanos, animales y microorganismos de los efectos de determinados compuestos de origen natural o sintético ha representado una de las estrategias más fructíferas en el diseño de nuevos fármacos.

Los orígenes de muchos fármacos hay que buscarlos en la medicina popular y en el descubrimiento casual de la acción curativa de determinados componentes naturales, principalmente del reino vegetal.

En este contexto, los primeros remedios terapéuticos se deben a las *drogas*, que se definen como toda materia prima de origen vegetal o animal que contiene uno o varios principios activos y que no ha sufrido manipulación, salvo la necesaria para su conservación⁵. No obstante, el empleo de drogas con fines terapéuticos presenta una serie de peligros derivados tanto del *contenido variable en principios activos* (dependiente de las características del lugar de recolección de la planta, de la meteorología de la zona y de la propia variabilidad de cada especie o incluso de cada individuo), como de la posibilidad de *falsificaciones* y *adulteraciones* con otras drogas.

Un paso importante en el desarrollo de la medicina lo constituyó el *aislamiento del principio activo* y su empleo terapéutico en forma controlada. Así, en el ejemplo de las semillas del colchico (utilizadas como droga en medicina popular hindú), no fue hasta finales del siglo XIX cuando se aisló y cristalizó el principio activo (la colchicina, Figura 6.2), que pasó a utilizarse en forma pura y valorada, evitándose de este modo los problemas de toxicidad derivados de dosificaciones inadecuadas de la droga.

Sin embargo, un salto cualitativo importante lo constituyó la *determinación estructural del principio activo*, lo que en muchos casos ha representado una tarea ardua. En el caso de la colchicina, tuvo que esperarse más de sesenta años desde el aislamiento y empleo terapéutico del principio activo. Lógica-

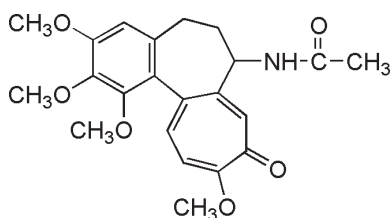


Figura 6.2. Colchicina.

mente, este paso ha ido paralelo al desarrollo de la Química Orgánica y, en concreto, de los métodos espectroscópicos y su aplicación al análisis estructural. La importancia del conocimiento de la estructura del principio activo de una droga abre las puertas al diseño y síntesis de nuevas estructuras para dar lugar a *series de fármacos* con objeto de encontrar alguno que mejore el perfil terapéutico del compuesto original. En este aspecto, la Síntesis Orgánica desempeña un papel fundamental.

6.2.1. Productos naturales

De los fármacos disponibles en la actualidad, se estima que alrededor de un 50% proceden de algún producto natural, especialmente de *origen vegetal*. Así, los alcaloides (atropina, morfina, reserpina, etc.) han constituido una fuente extraordinariamente fructífera de compuestos cabezas de serie. Entre los productos naturales de *origen animal*, además del descubrimiento de vitaminas, hormonas y neurotransmisores, con las repercusiones que ello ha tenido desde el punto de vista del diseño de nuevos fármacos, las tendencias actuales van encaminadas al estudio de los venenos y toxinas de peces y reptiles (Figura 6.3). Así, la *tetrodotoxina*, aislada del pez globo, bloquea los canales del Na^+ , la α -*bungarotoxina*, veneno de ciertas especies de serpientes, bloquea los recep-

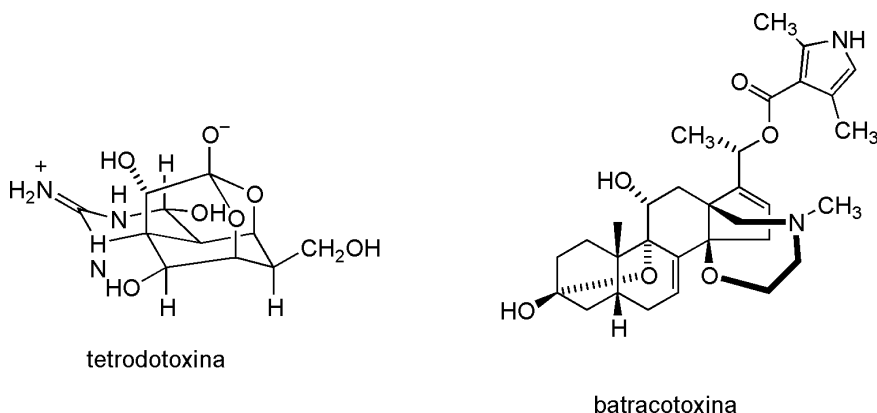


Figura 6.3. Estructuras de algunas toxinas.

tores de la acetilcolina, mientras que la *batracotoxina*, aislada de la piel de ciertas especies de sapos, aumenta la permeabilidad de la membrana celular frente a los iones Na^+ . Este campo, en continua expansión y de gran actualidad, tiende a explorar asimismo especies hasta ahora poco utilizadas con esta finalidad, como son los arácnidos y las esponjas marinas.

Por último, los microorganismos constituyen una fuente importante para el descubrimiento de un gran número de productos naturales con interés terapéutico. Baste recordar el papel decisivo que ha representado para el desarrollo de la medicina el descubrimiento de los antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina, cloranfenicol, etc.). Este es un campo en continua actividad y fuente inagotable de compuestos con propiedades terapéuticas potenciales (Figura 6.4).

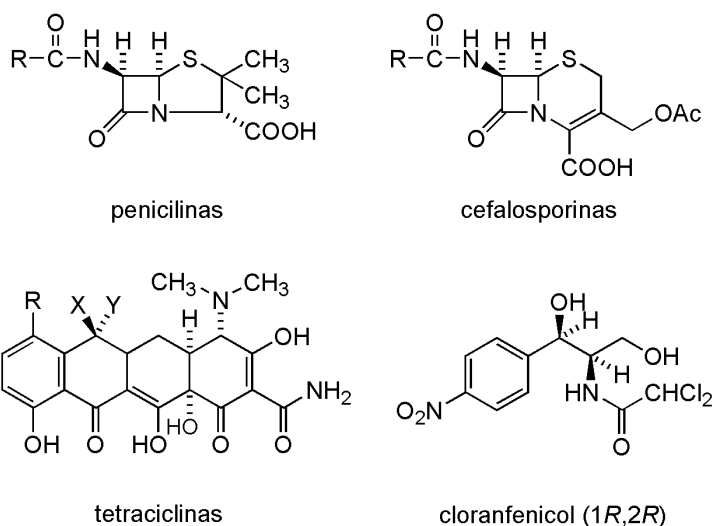


Figura 6.4. Productos naturales con aplicación terapéutica aislados de microorganismos.

6.2.2. Descubrimiento accidental o casual

A lo largo de los años ha sido frecuente encontrar ejemplos de descubrimiento de nuevos fármacos a partir de accidentes derivados del empleo de otros compuestos estructuralmente relacionados. Así, por ejemplo, la observación de las alteraciones cardiovasculares asociadas al colectivo de operarios relacionados con la fabricación y la manipulación de nitroglicerina condujo a su empleo terapéutico y, posteriormente, al desarrollo de los nitratos y nitritos orgánicos como vasodilatadores. De modo semejante, en la fabricación del sulfatiazol se observó que uno de los componentes, el 2-aminotiazol, era capaz de inducir bocio, lo que finalmente daría lugar a los derivados de la tiourea como agentes antitiroideos (Figura 6.5).

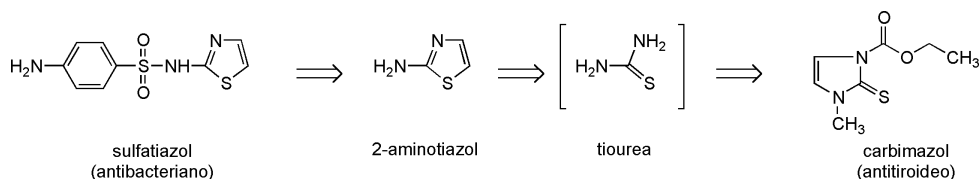


Figura 6.5. Desarrollo de un antitiroideo a partir de una sulfonamida antibacteriana.

En cuanto a los hallazgos fruto de la casualidad o de las dotes de observación científica, merece especial atención el descubrimiento de la penicilina, lo que permitió el posterior desarrollo de otros muchos antibióticos estructuralmente relacionados.

6.3. CRIBADO SISTEMÁTICO

Se entiende por cribado o *screening* el conjunto de ensayos biológicos que permiten explorar de modo preliminar el perfil farmacológico de una molécula o conjunto de moléculas, tanto de origen natural como sintético. Aunque pueden emplearse modelos animales (ensayos en animal vivo) o ensayos farmacológicos en órganos o tejidos aislados, son más frecuentes los ensayos en los que se determina directamente la actividad sobre determinadas dianas terapéuticas, fundamentalmente enzimas y receptores de membrana.

En la actualidad, los procesos de cribado a gran escala suelen llevarse a cabo a partir de amplias bibliotecas de cientos o miles de compuestos (quimiotecas) obtenidos por síntesis combinatoria (Apartado 6.3.3.). Estas bibliotecas se someten a ensayos bioquímicos, generalmente automatizados, frente a una amplia batería de dianas terapéuticas. Este procedimiento de cribado se conoce como «cribado de alta eficacia» o HTS (*high throughput screening*) y constituye uno de los métodos más empleados en la actualidad por las grandes compañías farmacéuticas para la búsqueda de nuevas cabezas de serie. Por otra parte, con el conocimiento del código genético y el avance de las técnicas de clonación y expresión de genes, este tipo de cribado puede llevarse a cabo sobre nuevas dianas moleculares. Es de esperar que ello dé lugar, a corto plazo, al descubrimiento de nuevas familias de fármacos, tanto como alternativas más eficaces para el tratamiento de patologías ya conocidas como para el de otras para las que todavía se carece de terapias adecuadas.

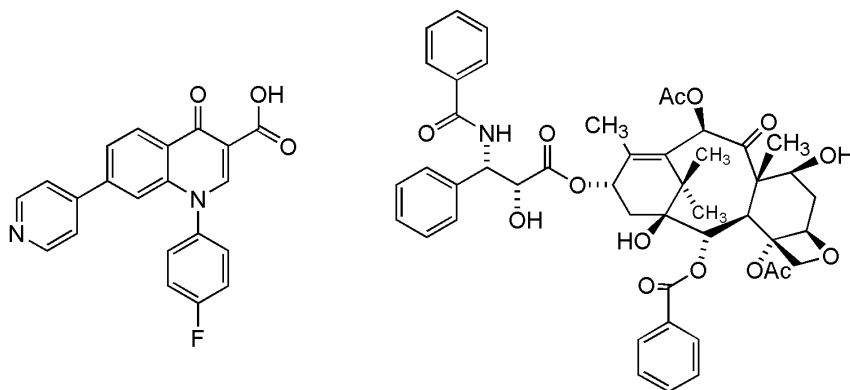
6.3.1. Cribado exhaustivo

En la práctica, el cribado puede plantearse según tres estrategias diferentes. Una de ellas es el *cribado exhaustivo*. Se lleva a cabo sobre un número relati-

vamente reducido de moléculas, generalmente procedentes de síntesis total o de procesos extractivos complejos que requieren una gran inversión en tiempo y dinero. Ello justifica el que estas moléculas se sometan a una amplia batería de ensayos bioquímicos o farmacológicos con objeto de estudiar el mayor número posible de propiedades biológicas. Aunque existen muchos ejemplos de fármacos descubiertos de este modo, quizás uno de los más llamativos sea el que permitió a Sternbach el descubrimiento de las benzodiazepinas como ansiolíticos (Capítulo 15). Como es lógico, el éxito de esta metodología en la búsqueda de nuevos fármacos depende en gran medida de la intuición del equipo de investigación para adaptar o reorientar los ensayos hacia el descubrimiento de la utilidad terapéutica de las moléculas en estudio.

6.3.2. Cribado aleatorio

Otra de las estrategias es el llamado *cribado aleatorio*. En este caso, la búsqueda se dirige hacia una determinada actividad biológica y se evalúa una gran diversidad de compuestos, tanto de origen natural como sintético, generalmente ya conocidos e incluso con otras utilidades terapéuticas no relacionadas con las actividades biológicas en estudio. Habitualmente, suelen someterse a este tipo de cribado varios cientos, o incluso miles, de compuestos con un amplio criterio de selección. Ejemplos clásicos de fármacos resultantes de este tipo de cribado son ciertos antibióticos, así como las quinolonas antibacterianas. En la actualidad, el *taxol* es uno de los fármacos antineoplásicos más recientes introducidos en terapéutica como resultado de un estudio de este tipo (Figura 6.6). En relación con los antineoplásicos, debemos mencionar los estudios de cribado aleatorio actualmente en curso por el NCI (National Cancer Institute, Estados Unidos) en la búsqueda de nuevas cabezas de serie útiles en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.



quinolona antibacteriana

taxol

Figura 6.6. Ejemplos de fármacos resultantes de un cribado aleatorio.

6.3.3. Cribado combinado

En el *método combinado* se llevan a cabo una serie de diversos ensayos biológicos *in vitro* (generalmente de naturaleza bioquímica) de una gran cantidad de moléculas (varios cientos o miles) de forma simultánea. Como es lógico, este tipo de ensayos requiere la máxima automatización de los procesos, lo que es posible en la actualidad mediante técnicas de robotización, ya usuales en muchas de las grandes compañías farmacéuticas («*high throughput screening*» o HTS). Es interesante destacar que la aplicación de esta estrategia ha cambiado de forma notable el panorama actual en cuanto a las técnicas de cribado. Así, mientras que clásicamente el «cuello de botella» se encontraba en la realización de los ensayos biológicos (generalmente más lentos que la síntesis de una serie de compuestos), su robotización ha convertido la síntesis en el factor limitante en cuanto al tiempo. En un intento por paliar esta limitación, la síntesis orgánica ha evolucionado hacia el desarrollo de nuevas metodologías que permiten satisfacer las demandas de los ensayos biológicos. En este contexto, la *química combinatoria* es un área de trabajo que ha eclosionado de forma espectacular durante los últimos años. La idea fundamental de esta metodología es permitir la obtención, de forma simultánea y eficiente, ya sea como mezclas o de manera individualizada, de un gran número de moléculas estructuralmente relacionadas. Para ello, pueden seguirse procesos de síntesis convencionales en disolución o, más frecuentemente, métodos de síntesis sobre soporte sólido inspirados en la síntesis de péptidos. Asimismo, la necesidad de disponer de un número suficiente de compuestos para los ensayos robotizados ha llevado a ensayar extractos crudos poco purificados o los caldos de cultivo cuando se trata de evaluar productos de origen natural o microbiológico, respectivamente. En todos los casos, solamente si la mezcla de compuestos muestra algún indicio de actividad, se pasará, en una segunda fase, a la purificación y aislamiento del componente o componentes activos.

Entre los ejemplos recientes de nuevos fármacos resultantes de un proceso de cribado combinado puede citarse la *lovastatina* también llamada *mevinolina* (Figura 6.7), que ha supuesto el inicio de una nueva generación de agentes hipocolesterolémicos basados en la inhibición del enzima HMG-CoA reductasa (Capítulo 20). Otros muchos compuestos proceden de procesos de cribado. Entre ellos podemos mencionar el taxol, el etopósido y los enodiinos, compuestos todos ellos anticancerosos, aunque a través de mecanismos diversos.

6.4. MEJORA DE LOS FÁRMACOS YA EXISTENTES

El objetivo de esta estrategia suele ser la obtención de nuevos fármacos por modificación estructural más o menos profunda de los fármacos ya conocidos. La finalidad es la de mejorar tanto el perfil terapéutico o toxicológico como las

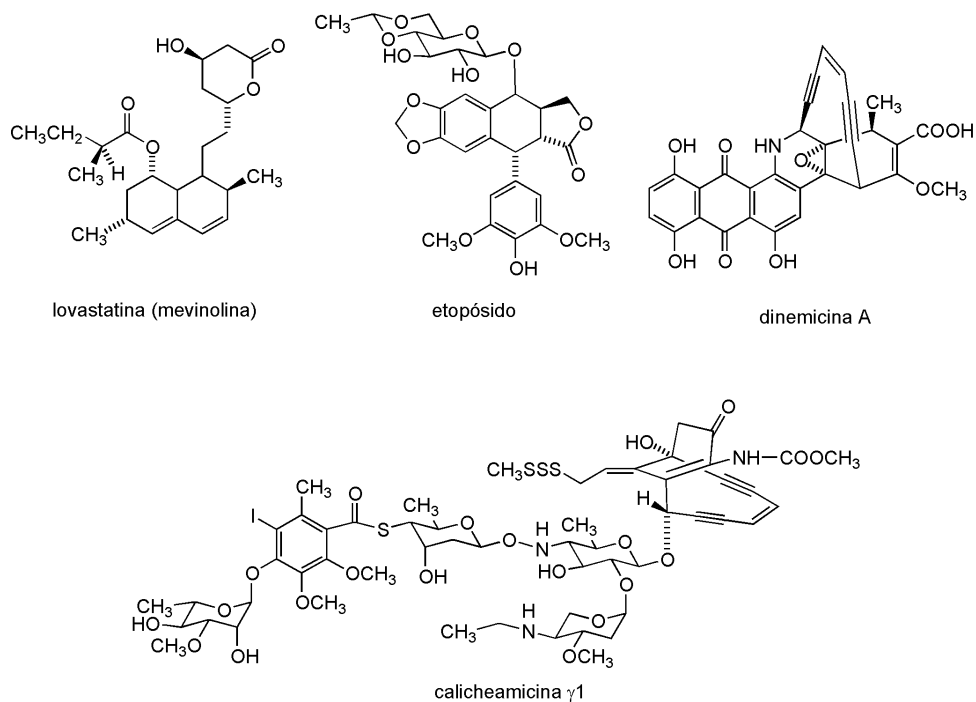


Figura 6.7. Fármacos descubiertos a través de procesos de cribado combinado.

propiedades fisicoquímicas del fármaco, de modo que resulten más adecuadas para las formulaciones galénicas del medicamento o que representen una mejora de sus características organolépticas.

6.4.1. Estudio de los efectos secundarios

La observación clínica de efectos secundarios inesperados a partir de fármacos conocidos constituye una fuente prácticamente inagotable de nuevas cabezas de serie. Dado la complejidad de la acción terapéutica de un fármaco, es prácticamente inevitable la aparición de efectos secundarios en la mayoría de ellos. En aquellos casos en que los efectos secundarios pueden resultar terapéuticamente útiles, las estrategias de diseño se orientan hacia modificaciones moleculares que permitan potenciar dicho efecto, que pasará así a ser el efecto terapéutico principal de la nueva molécula. Existen infinidad de ejemplos en la literatura científica en los que se ha dado esta circunstancia. Por ejemplo, la observación de los efectos sedantes asociados a la *prometazina* (un antihistamínico de la familia de las fenotiazinas, Capítulo 18) dio lugar a la *clorprometazina* (compuesto estructuralmente relacionado y cuya utilidad terapéutica principal es la de neuroléptico) (Figura 6.8).

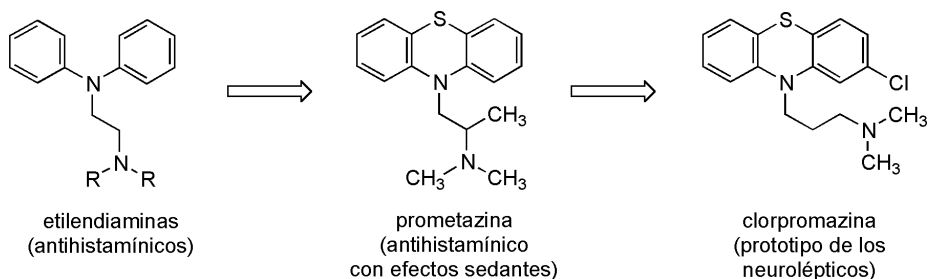


Figura 6.8. Diseño de la clorpromazina a partir de prometazina.

Otro ejemplo interesante es el de las sulfonamidas antibacterianas (Capítulos 26 y 27) de cuyo estudio farmacológico detallado se han podido determinar toda una serie de efectos secundarios que, a través de modificaciones moleculares adecuadas, han dado lugar a diversas familias de fármacos (Figura 6.9).

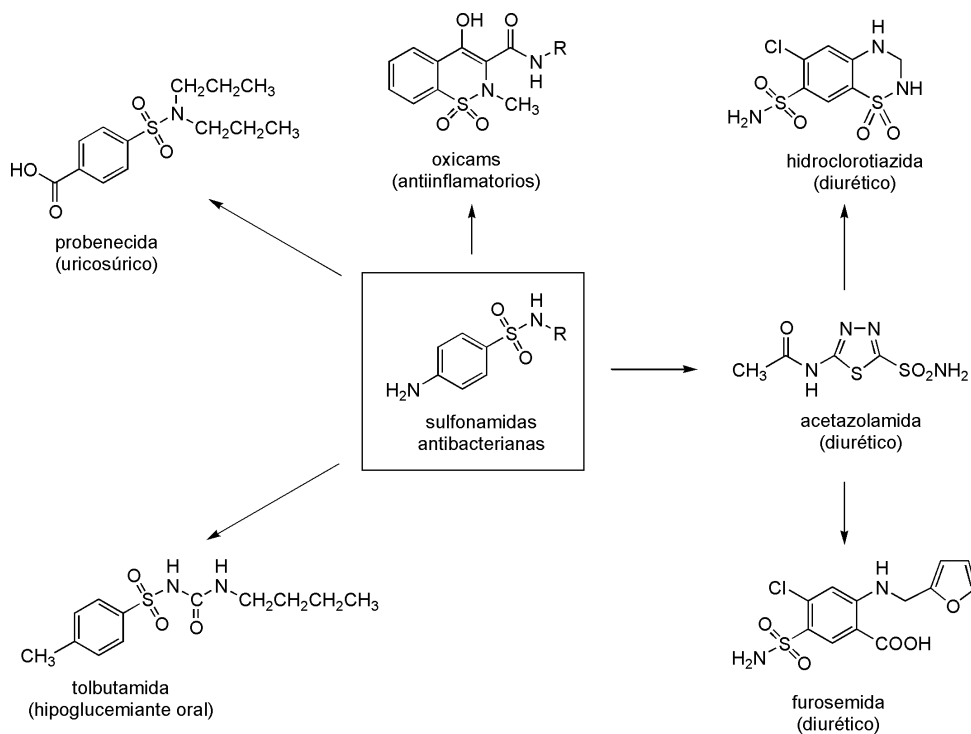


Figura 6.9. Desarrollo de fármacos a partir de las sulfonamidas antibacterianas.

6.4.2. Estudio de los metabolitos del fármaco

El metabolismo es el conjunto de procesos bioquímicos a que queda sometido todo compuesto extraño al organismo con el fin último de favorecer su

eliminación (Capítulo 5). Puesto que tanto la selectividad como la actividad del fármaco original pueden verse alterados como consecuencia de los procesos metabólicos, las diferentes legislaciones en materia de fármacos son cada vez más exigentes respecto al estudio de estos procesos, debiendo determinarse la naturaleza y las propiedades farmacológicas de los metabolitos más abundantes del fármaco original. En este contexto, se conocen numerosos ejemplos en los que la utilidad terapéutica de un fármaco se debe total o parcialmente a alguno de sus metabolitos, por lo que se emplean estos en vez del fármaco inicialmente diseñado. Un ejemplo clásico que ilustra este concepto es el del *paracetamol*, un analgésico antitérmico que proviene del metabolismo tanto de la *acetanilida* como de la *acetofenetidina*, utilizados inicialmente con aquella finalidad terapéutica (Figura 6.10).

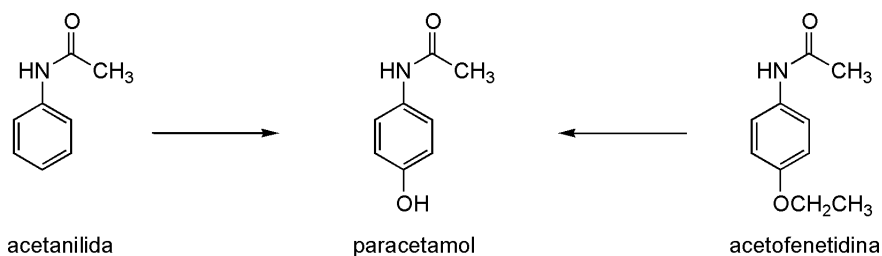


Figura 6.10. Relación entre el paracetamol y sus dos precursores metabólicos.

Otro ejemplo lo constituye la *imipramina*, prototipo de los fármacos anti-depresivos tricíclicos, cuyo metabolito *N*-desmetilado posee una potencia superior y se introdujo en terapéutica bajo el nombre de *desipramina*. La desipramina, una amina secundaria, quedaba así constituida en un nuevo modelo estructural y desde su descubrimiento se ha prestado una mayor atención a este tipo de aminas a la hora de diseñar nuevos antidepresivos (Figura 6.11).

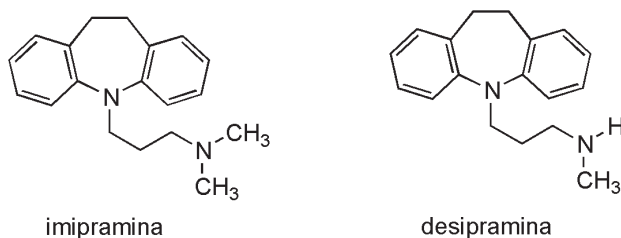


Figura 6.11. Imipramina y su metabolito de *N*-desalquilación, la desipramina.

6.4.3. Estudio de los intermedios de síntesis

En los fármacos resultantes de procesos de síntesis total y de semisíntesis, los intermedios sintéticos avanzados, debido a su similitud estructural con los productos finales, pueden presentar la acción farmacológica esperada para estos. Por

esta razón, dichos intermedios deben someterse a un estudio farmacológico, general o dirigido a unos efectos concretos, del que puede resultar el descubrimiento de un nuevo cabeza de serie. Un ejemplo muy ilustrativo lo encontramos en el AZT (3'-azidotimidina), un inhibidor de la enzima transcriptasa reversa y que representó el primer fármaco antivírico con utilidad en el tratamiento del SIDA. En realidad, el AZT se descubrió como resultado de un programa de diseño de nuevos antivíricos con estructura de aminonucleósidos. El AZT era el precursor sintético de uno de ellos, la 3'-amino-2',3'-didesoxitimidina (Figura 6.12).

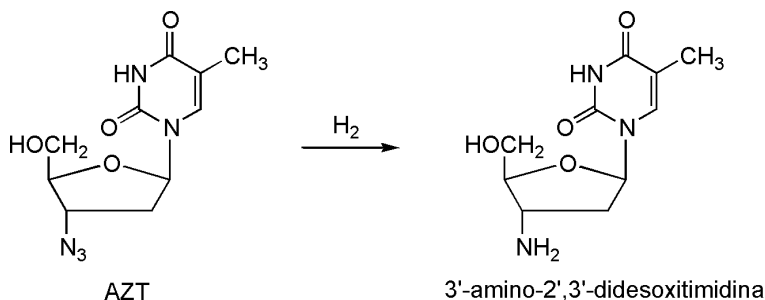


Figura 6.12. El AZT es un precursor sintético de la 3'-amino-2',3'-didesoxitimidina.

Como es lógico, aún a igualdad de eficacia, un intermedio de síntesis es siempre más económico y fácil de preparar que el producto final. Además, por presentar una funcionalización diferente de la del producto final, suelen ser candidatos idóneos para el diseño de nuevas series.

6.4.4. Desarrollo del enantiómero activo («*chiral switch*»)

En los fármacos que se administran en forma de racematos, suele ser habitual que la actividad farmacológica recaiga fundamentalmente en uno de los enantiómeros, el denominado eutómero (Capítulo 4). Dadas las cada vez mayores reticencias de las legislaciones sanitarias al empleo de racémicos frente al de eutómeros, es interesante el relanzamiento de fármacos de contrastada eficacia en forma de enantiómeros puros, lo que en la terminología sajona recibe el nombre genérico de «*chiral switch*». Aparte del interés terapéutico que pueda representar el empleo del eutómero frente al del fármaco racémico (Apartado 4.6.2), las ventajas que desde un punto de vista económico plantea el desarrollo de un eutómero son incuestionables, ya que es posible acortar de forma importante los periodos de ensayos preclínicos y clínicos previos a la comercialización del nuevo fármaco. Por otra parte, los estudios de toxicidad a medio y largo plazo pueden acortarse también de forma significativa a la vista de los datos ya existentes para el fármaco racémico. En la Figura 6.13 se indican algunos de los fármacos recientemente comercializados o a punto de comercializarse.

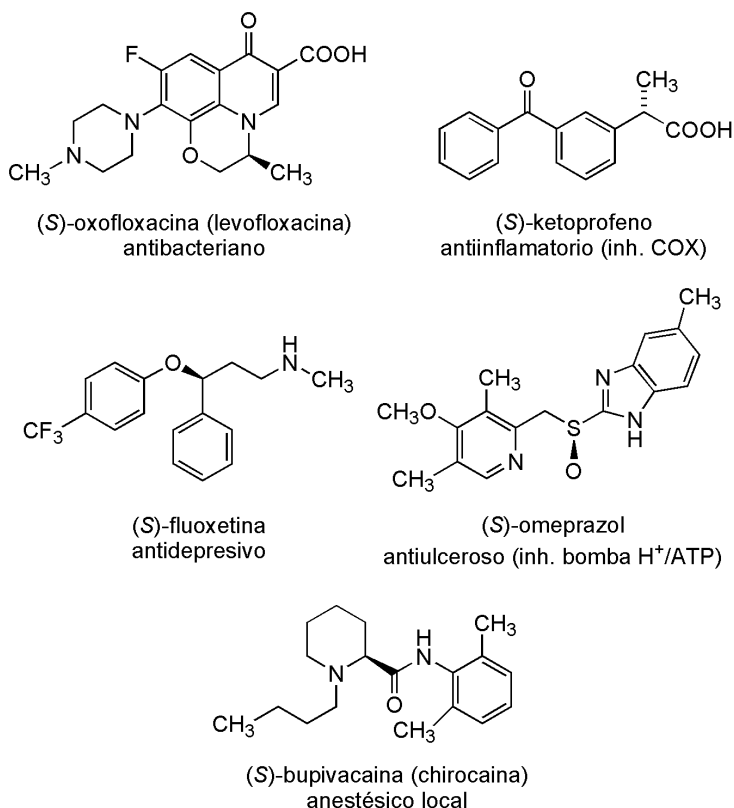


Figura 6.13. Algunos ejemplos de «chiral switch»

6.5. DISEÑO RACIONAL

El diseño racional de nuevos fármacos puede llevarse a cabo a partir de diversos planteamientos. Los ejemplos clásicos de diseño racional se han basado en el *conocimiento del proceso bioquímico* responsable de la disfunción que se pretende combatir. Sin embargo, este método puede presentar una serie de limitaciones derivadas del desconocimiento de la estructura de la macromolécula receptora sobre la que se pretende actuar. Por ello, cada vez es más habitual el diseño a partir de *datos estructurales del propio receptor*. La cristalografía de rayos X, complementada con la modelización molecular, así como la resonancia magnética nuclear, son algunas de las técnicas que se utilizan más corrientemente en la actualidad para el diseño de fármacos cuyas dianas terapéuticas son *enzimas solubles*. No obstante, una limitación importante a tener en cuenta es que muchas de las dianas terapéuticas conocidas son *receptores de membrana*, de naturaleza proteica o glicoproteica. Como ya se comentó el Capítulo 4 este tipo de receptores no pueden aislarse sin alteración de su estructura terciaria, estabilizada por interacciones con los lípidos constituyentes de la membrana. No obstante, la caracterización de los receptores de membrana

puede llevarse a cabo en la actualidad mediante el empleo de diversas técnicas de biología molecular. Así, el clonado de genes y su posterior expresión por parte de bacterias o levaduras, generalmente *Escherichia coli* o *Saccharomyces cerevisiae*, respectivamente, es cada vez más frecuente.

El aislamiento, la secuenciación y los estudios de modelización molecular de dicha proteína permiten deducir su estructura terciaria, especialmente la correspondiente a las zonas o «dominios» externos, es decir, no incluidos en los lípidos de la membrana. Puesto que, habitualmente, es en esa zona donde se localiza el centro de unión del receptor con sus ligandos específicos, este modelo suele ser adecuado para estudios de modelización molecular orientados al diseño de nuevos ligandos.

6.5.1. Diseño racional a partir del conocimiento de un proceso bioquímico

La aproximación bioquímica al diseño racional consiste en la obtención de nuevos fármacos a partir del conocimiento de los procesos bioquímicos relacionados con la patología que se pretende combatir. En general, el éxito del diseño racional radica en la explotación de las diferencias bioquímicas entre las células sanas y las afectadas por el proceso patológico o, en el caso de un proceso infeccioso, entre las células del parásito y las del huésped. Aunque los fármacos resultantes de la aplicación de esta estrategia todavía constituyen una minoría en comparación con los procedentes de la aplicación de alguno de los principios indicados en apartados anteriores, el diseño de inhibidores de la proteasa del virus del SIDA (Capítulo 23) constituye uno de los ejemplos más recientes (Figura 6.14).

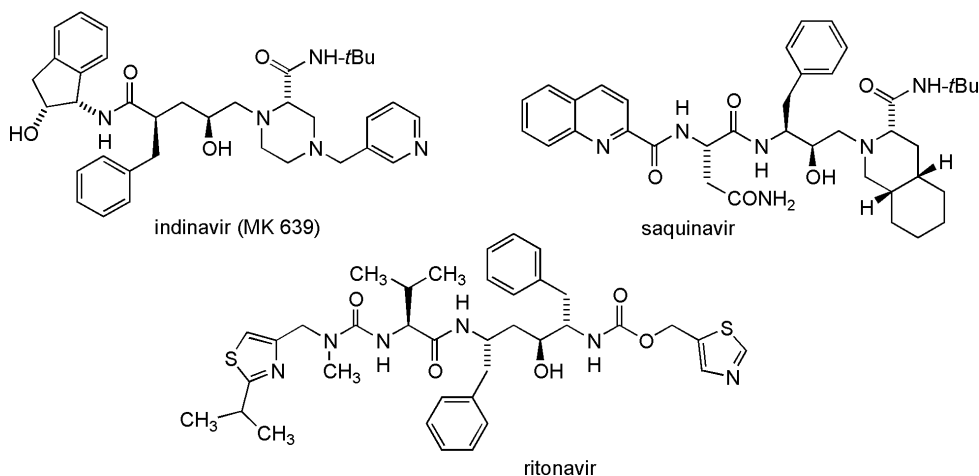


Figura 6.14. Moléculas resultantes del diseño racional de inhibidores de la proteasa del virus del SIDA.

6.5.2. Diseño asistido por ordenador

El diseño de fármacos asistido por ordenador, también conocido como CADD (del inglés *Computer Assisted Drug Design*) constituye una de las estrategias de más reciente desarrollo para la obtención de nuevos fármacos (Capítulo 9). En la práctica, puede llevarse a cabo según dos aproximaciones, denominadas directa e indirecta.

La *aproximación directa* solamente es posible cuando se dispone de datos sobre la estructura tridimensional de la macromolécula diana sobre la que se pretende diseñar algún ligando selectivo. Dichos datos suelen provenir del análisis de difracción de rayos X o de resonancia magnética nuclear de la propia macromolécula diana. En general, una vez se dispone de información acerca de la unión de un ligando con su diana específica, pueden proponerse nuevos ligandos de mayor afinidad como consecuencia de la ocupación de zonas accesorias del receptor. Este tipo de estudios se ciñe, de forma prácticamente exclusiva, al terreno de las enzimas solubles y al diseño de inhibidores enzimáticos. Así, una de las características de las enzimas solubles es que puede llevarse a cabo su aislamiento, purificación y cristalización, sin alteración de su estructura terciaria ni de la conformación del centro activo. Los datos de difracción de rayos X o de RMN, obtenidos a partir de la molécula cristalizada o de una disolución de la misma, respectivamente, se tratan mediante programas gráficos adecuados que permiten la visualización tridimensional de la proteína. De esta forma es posible el diseño de ligandos potencialmente selectivos sobre la base de consideraciones de complementariedad geométrica y electrónica con el centro activo o con cualquier otra porción de la macromolécula diana. Así, una vez se dispone de la estructura tridimensional del receptor, el diseño de nuevos ligandos puede plantearse de acuerdo con dos estrategias diferentes:

a) *Diseño interactivo*. Basado en la aplicación de técnicas de modelización molecular. Con la ayuda de programas de ordenador adecuados, se colocan fragmentos moleculares en diversas zonas estratégicas del centro activo del receptor de manera que se consiga el máximo número de interacciones favorables (enlaces por puente de hidrógeno, transferencia de carga, etc.). Por adiciones sucesivas de fragmentos, unidos entre sí, se puede llegar a definir una estructura base que ocupe la mayor parte del receptor con el máximo número de interacciones enlazantes.

b) *Cribado virtual*. Basado en el empleo de bases de datos estructurales de compuestos químicos. Estas bases de datos pueden generarse de acuerdo con los principios de la química combinatoria, lo que constituye las denominadas *bibliotecas virtuales*. La predicción de la afinidad de cada una de dichas moléculas sobre una determinada diana, empleando para ello técnicas de modelización molecular, constituye el denominado cribado virtual, o cribado «*in silico*». La base racional de esta estrategia es la suposición de que las moléculas que mejor se ajusten al ligando en los estudios de modelización serán las más activas en la realidad. Aunque de carácter eminentemente predictivo, el empleo

de este método de diseño es cada vez más frecuente en la investigación farmacéutica. Ello es debido a la posibilidad de acceder a amplias bases de datos estructurales de dianas moleculares, así como a la elevada capacidad de almacenamiento y velocidad de cálculo de los ordenadores actuales. Por otra parte, su coste es bajo en comparación con la síntesis y cribado reales.

En general, las dos estrategias comentadas pueden considerarse complementarias, ya que las moléculas inicialmente seleccionadas por cribado virtual pueden optimizarse, en una segunda fase, por diseño interactivo.

Cuando no se dispone de datos acerca de la estructura tridimensional de la molécula diana, el diseño del nuevo fármaco solo puede llevarse a cabo siguiendo una *aproximación indirecta*. En este caso, de la superposición gráfica de un conjunto de ligandos selectivos frente a un determinado receptor, puede obtenerse una imagen del fragmento estructural común a todas las moléculas utilizadas en el estudio. A partir de ahí deberá seleccionarse un farmacóforo, definido como una región del espacio con determinadas características electrónicas, estéricas o de lipofilia, que deberá estar presente en las nuevas moléculas que se diseñen para asegurar la interacción con el receptor considerado.

Algunos de los métodos utilizados en el diseño de fármacos, tanto directos como indirectos, permiten incluso la estimación de propiedades físicas significativas de los compuestos de una biblioteca virtual. Así, un criterio de selección complementario suele ser la estimación del cumplimiento de las reglas de Lipinski. Como ya se indicó en el Capítulo 3, las moléculas que se acomodan a estas reglas se dice que tienen «propiedades de fármaco» y suelen ser las más adecuadas para un posterior desarrollo.

Aunque se han alzado no pocas voces críticas acerca del verdadero alcance de los métodos computacionales aplicados al diseño de fármacos, no pueden obviarse algunas de las ventajas más sobresalientes de este tipo de técnicas. Una de las más interesantes quizá sea su aportación al diseño de nuevas cabezas de serie sin relación estructural con otros compuestos activos sobre el mismo sistema biológico.

Con el auge experimentado en los últimos años por la biología molecular, que ha culminado con el conocimiento del genoma humano, el número de dianas moleculares que pueden generarse en la actualidad por técnicas de clonación y expresión es elevadísimo. Si a ello unimos el potencial que ofrece el uso de las bibliotecas virtuales y de las técnicas de cribado virtual que acabamos de comentar, cabe pensar que durante los próximos años será posible el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, así como de nuevos fármacos más eficaces.

6.6. CONTRIBUCIÓN DE LA BIOTECNOLOGÍA Y DE LA GENÓMICA AL DISEÑO DE FÁRMACOS

La biotecnología puede considerarse como el resultado de la combinación de los métodos clásicos de la biología con las técnicas de la ingeniería genética. Desde un punto de vista histórico, la biología ha servido de base para el desarrollo de importantes avances en el ámbito terapéutico. Baste considerar la producción de antibióticos a partir de hongos y bacterias, así como el desarrollo de la inmunología y la obtención de vacunas, por citar algunos de los ejemplos más relevantes. Es precisamente en el terreno de la inmunología donde la aportación de la biotecnología ha incidido de forma más notable en la renovación del arsenal terapéutico. Así, hoy en día se dispone de diversos *anticuerpos monoclonales* diseñados específicamente contra determinados antígenos que se expresan en ciertos tipos de patologías. En la Tabla 6.2 se indican algunos de los ya comercializados, junto con una breve descripción de su utilidad terapéutica.

Tabla 6.2. Anticuerpos monoclonales y su utilidad terapéutica.

Anticuerpo	Utilidad terapéutica
Trastuzumab	Tratamiento del cáncer de mama
Rituximab	Tratamiento del linfoma folicular
Abciximab	Actúa inhibiendo la agregación plaquetaria evitando la unión del fibrinógeno, del factor von Willebrand y de otras moléculas, al receptor
Alemtuzumab	Tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)
Basiliximab	Inmunosupresor específico; Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal allogénico « <i>de novo</i> »
Daclizumab	Inmunosupresor; inhibe la activación de los linfocitos mediada por la IL-2, una vía determinante en la respuesta inmunitaria celular, implicada en el rechazo del aloinjerto
Infliximab Palivizumab	Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa y fistulizante Prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS)

En el transcurso de los últimos años la tecnología genética ha revolucionado los conceptos clásicos del diseño de fármacos. Históricamente, estos métodos se han empleado para la producción de proteínas difíciles de obtener en cantidades suficientes por métodos químicos convencionales. Un ejemplo de ello lo encontramos en la producción de la insulina humana a partir de cepas de *Escherichia coli* cuyo DNA ha sido modificado genéticamente. Mediante estrategias similares se producen en la actualidad diversas proteínas recombi-

nantes para su uso terapéutico, como el interferón alfa o la hormona eritropoyetina (EPO), entre otras.

El empleo de animales y plantas transgénicas con finalidad terapéutica constituye una alternativa a las proteínas recombinantes. En la actualidad se han conseguido introducir genes humanos, que codifican una determinada proteína de interés terapéutico, en embriones femeninos de ciertos animales de granja, como cerdos, cabras o vacas. Por otra parte, los genes transferidos están asociados a determinados promotores de la actividad que limitan su expresión en las glándulas mamarias del animal, por lo que secretarán la proteína con la leche. Este es el fundamento de las denominadas *biofactorías de fármacos*, capaces de producir grandes cantidades de proteínas de interés terapéutico a un coste relativamente bajo. En la actualidad, se producen por este método diversas proteínas reguladoras de la coagulación sanguínea, como el Factor VIII, el Factor IX o la Proteína C. Otras proteínas de interés terapéutico, como la α_1 -antitripsina (AAT, para el tratamiento de enfermos de fibrosis quística), la hormona de crecimiento o el β -interferón, se encuentran en fases avanzadas de desarrollo. Estas estrategias se han extendido al reino vegetal para producir proteínas humanas en plantas transgénicas. En estos casos, el DNA recombinante se ha de introducir con la ayuda de virus modificados, que se utilizan como vehículos de transferencia. De este modo, se ha podido producir una especie transgénica de planta de tabaco capaz de producir hemoglobina en grandes cantidades y a un coste relativamente bajo.

Un concepto relacionado con los expuestos anteriormente, es el que da origen a la denominada *terapia génica*. Esta técnica consiste en la introducción de un gen en las células somáticas de un individuo con la finalidad de corregir alguna deficiencia biológica, en ocasiones derivada de la falta de funcionalidad de un gen propio. En las técnicas *ex vivo*, las células defectuosas se extraen previamente del individuo para su tratamiento genético y posterior reinyección. En este contexto se está estudiando la viabilidad de la introducción de genes codificadores de ciertos factores de crecimiento celular, con potencial utilidad en enfermos de Alzheimer, sobre linfocitos, células de la médula ósea y, más recientemente, fibroblastos del sistema nervioso central.

Además de las técnicas *ex vivo*, cada vez están ganando más importancia las técnicas *in vivo*. En este caso, la información genética se transfiere a través de la incorporación de fragmentos de DNA en vectores víricos o en liposomas. Entre los vectores víricos, los más utilizados son los de tipo adenovirus, los herpes simple 1 y los retrovirus. La elección del vector es importante y suele estar condicionada por las propiedades de las células diana sobre las que se dirigen. En líneas generales, el proceso de transfección requiere de varias etapas (Figura 6.15): 1) incorporación del fragmento de DNA a transferir en el genoma de un virus genéticamente modificado de manera que no sea patógeno para las células diana; 2) formación del vector por encapsulación del DNA recombinante en una envoltura vírica; 3) incorporación del vector en el organismo receptor y

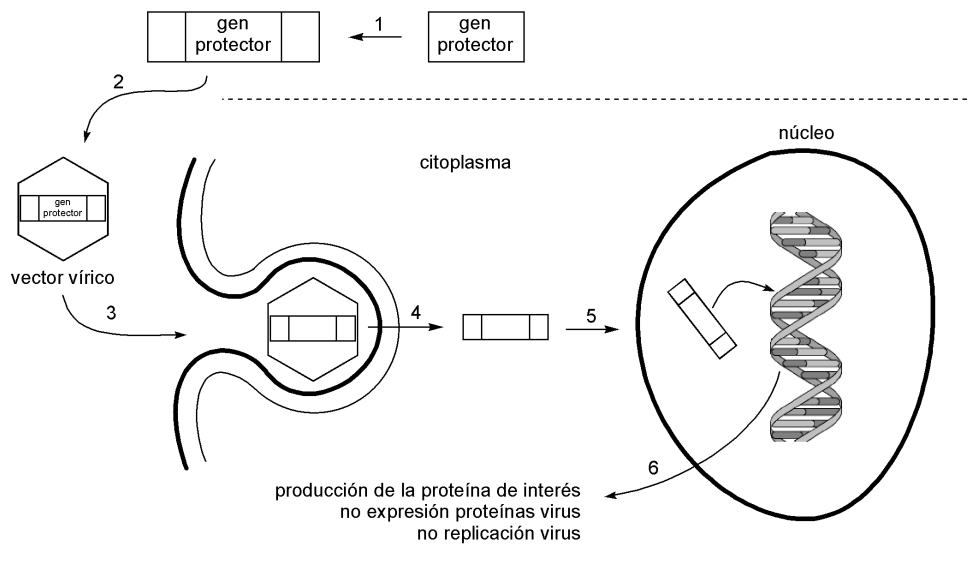


Figura 6.15. Proceso de transfección vírica.

endocitosis por parte de las células diana. Este proceso está favorecido por los mecanismos infectivos naturales del propio virus; 4) liberación del DNA en las células diana; 5) translocación al núcleo celular, donde puede incorporarse, según los casos, en el DNA de la célula receptora; 6) expresión del DNA vírico y producción del péptido de interés. Como consecuencia del proceso de ingeniería genética empleado en la producción del virus, este no es capaz de expresar sus propias proteínas ni de dar lugar a procesos de replicación.

También los liposomas, formas organizadas con membranas artificiales constituidas por lecitina y fosfolípidos, se emplean como agentes para la incorporación de DNA en terapia génica, así como para la encapsulación de fármacos para mejorar su distribución (Capítulo 7). Se aprovecha de este modo la capacidad de estos para fusionarse con la membrana de la célula diana y liberar así el material transgénico o el fármaco a su interior.

En general, el empleo de terapias génicas se está desarrollando intensamente durante los últimos años como vía alternativa para el tratamiento de patologías dependientes de proteínas cuya administración exógena no es eficaz. En muchos casos, esta falta de eficacia se debe a que la funcionalidad de la proteína depende de modificaciones estructurales que tienen lugar en el organismo posteriormente a su expresión. Todas estas cuestiones pueden solventarse de forma más eficaz mediante la terapia génica, ya que es en la propia célula receptora donde tiene lugar la biosíntesis de la proteína. Algunas de las patologías sobre las que se está estudiando intensamente la aplicación de la terapia génica en la actualidad son la fibrosis quística, la diabetes tipo I,

la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, así como diversos tipos de cáncer.

Notas

1. Un compuesto cabeza de serie (o HIT) es aquel compuesto original provisto de propiedades biológicas adecuadas que se constituye en modelo para la obtención de nuevos fármacos.
2. Una diana molecular es una proteína que se obtiene por procesos de genética molecular (identificación de un gen, clonación, expresión...) y de la que se desconocen las repercusiones terapéuticas que pueden derivarse de su activación o inhibición por un ligando exógeno.
3. Una diana terapéutica es una macromolécula receptora a partir de cuya modulación, por parte de un agonista o de un antagonista, pueden obtenerse efectos terapéuticos.
4. La química combinatoria puede definirse como el conjunto de técnicas que permiten la síntesis simultánea de un gran número de compuestos mediante la combinación sistemática de diversos precursores.
5. No debe confundirse esta acepción del término «droga» con la más utilizada en la actualidad como sinónimo de «droga de abuso». Así, de acuerdo con la farmacognosia, son ejemplos de drogas las semillas del colchico, la corteza del saúco o los exudados de las cápsulas de las adormideras (opio), mientras que por «droga de abuso» se entiende algún producto adictivo de origen natural (por ejemplo, la cocaína) o sintético (heroína, fenciclidina, etc.) no adulterado. Algunas de las drogas de abuso de origen sintético suelen englobarse bajo el término genérico de «drogas de diseño», si bien esta acepción no guarda ninguna relación con los criterios de diseño racional que se exponen en este Capítulo.
6. Un antimetabolito es un compuesto exógeno que se incorpora en una secuencia biosintética para dar lugar a un análogo no funcional del producto final. Si la secuencia biosintética así alterada conduce a la muerte celular, se dice que el antimetabolito da lugar a una *síntesis letal*.

Estrategias generales de farmacomodulación

Una vez se dispone de un compuesto cabeza de serie, uno de los aspectos en los que la Química Terapéutica adquiere mayor relevancia es el relativo al diseño de análogos que permitan la exploración sistemática de dicho cabeza de serie. Dicho conjunto de pautas constituye la base de la llamada *modificación molecular o farmacomodulación* que, aún siendo un método en gran parte empírico, presenta una serie ventajas que lo han hecho popular. La primera de ellas, inherente a la propia farmacomodulación, es la mayor probabilidad de mejorar las propiedades farmacológicas en los congéneres del cabeza de serie, habida cuenta de la estrecha relación estructural entre los compuestos resultantes. Por otra parte, en la mayoría de los casos es posible obtener compuestos más simples que mantengan o mejoren la actividad del cabeza de serie y para los que puedan emplearse rutas sintéticas comunes, o aproximaciones combinatorias de las mismas, con el consiguiente ahorro de tiempo y dinero. Por otra parte, el empleo de un mismo método de valoración farmacológica o bioquímica para toda la serie de compuestos presenta también un incuestionable interés, tanto económico como científico, ya que permite una mejor comparación de las actividades y posibilita el establecimiento de relaciones estructura-actividad más fiables.

7.1. FINALIDAD DE LA FARMACOMODULACIÓN

La farmacomodulación suele emplearse para explorar las propiedades de un cabeza de serie en relación a los siguientes aspectos:

7.1.1. Estudio preliminar de las relaciones estructura-actividad

Mediante modificaciones estructurales del cabeza de serie o prototipo, pueden obtenerse series de fármacos que permitan la gradación de algunas de sus propiedades farmacológicas. Del estudio de dichas series, podrán establecerse criterios para la determinación de las características estructurales más idóneas para una determinada acción.

7.1.2. Modificación del espectro de acción

Se entiende por «espectro de acción» el conjunto de acciones, con sus respectivas potencias, que presenta un determinado compuesto. La farmacomodulación puede ser útil tanto para potenciar la acción principal como para potenciar o enmascarar determinados efectos secundarios. En ocasiones, el cambio farmacológico se orienta hacia la búsqueda de propiedades antagonistas, tales como las obtenidas en la cimetidina (antagonista H_2) a partir del agonista natural, la histamina (Figura 7.1).

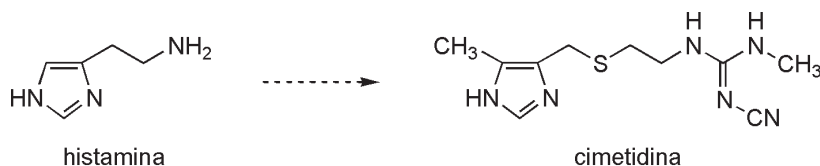


Figura 7.1. La farmacomodulación de la histamina, un agonista H_1 y H_2 , ha conducido a la cimetidina, un antagonista H_2 .

7.1.3. Modificación de la farmacocinética

Fundamentalmente, se pretende modificar la distribución plasmática del fármaco sin afectar sustancialmente su espectro de acción (Figura 7.2). Así, es posible modificar la relación dosis-efecto de un modelo mediante modificaciones estructurales que alteren la velocidad de metabolismo y/o de excreción. Por ejemplo, el antidiabético tolbutamida sufre una rápida inactivación metabólica por biooxidación del grupo metilo a ácido carboxílico, mientras que su análogo, la clorpropamida, de acción muy semejante, es más resistente al metabolismo y por ello presenta una acción más prolongada.

7.1.4. Modificación de la distribución

En muchos casos la modificación molecular tiene como objeto la modulación de la distribución del fármaco entre los diferentes tejidos y órganos para conseguir una localización preferente en aquellos en que deba producirse la acción. Este es el caso de muchas sales de amonio cuaternario, como el *bromuro*

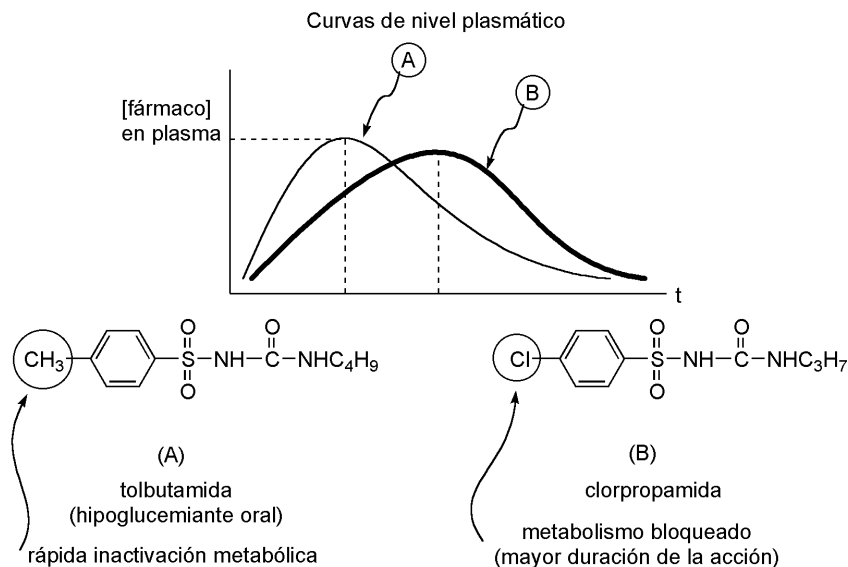


Figura 7.2. Modificación de la farmacocinética por farmacomodulación.

de *ipratropio*, análogo del alcaloide atropina, en el que se ha introducido un grupo isopropilo sobre el átomo de nitrógeno con objeto de limitar la distribución y concentrar la acción del fármaco a nivel periférico como antiespasmódico (Figura 7.3). En este contexto, recordemos que, en ocasiones, se usan pro-fármacos (Capítulo 5, Apartado 5.5.1) con la misma finalidad.

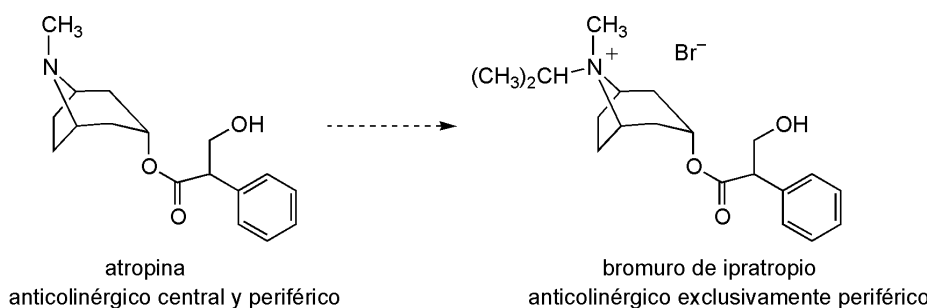


Figura 7.3. Modificación de la distribución por farmacomodulación.

Un método alternativo para modificar la distribución de un fármaco consiste en el empleo de *grupos transportadores*. Un grupo transportador es un fragmento que se une por enlace covalente con el fármaco y que permite la distribución de este a través de mecanismos de transporte selectivos que son propios del grupo transportador. Un ejemplo lo encontramos en los fármacos anticancerosos *uramustina* y *melfalán* (Figura 7.4), diseñados por combinación del uracilo y la fenilalanina, respectivamente, y una β -haloalquilamina. Los fármacos son transportados selectivamente al interior de las células tumorales por

valerse de los mecanismos de transporte propios de las bases nitrogenadas. Es interesante destacar que, si bien estos mecanismos de transporte no son específicos de las células cancerosas, su mayor velocidad de duplicación celular en comparación con las células normales da lugar a una acumulación preferente del fármaco en ese tipo de células.

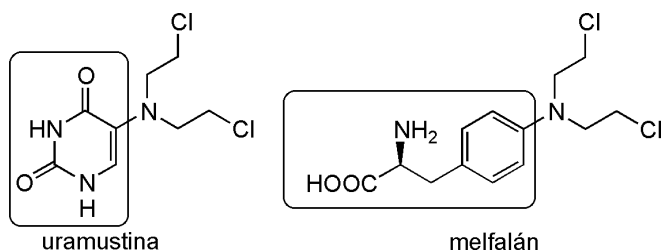


Figura 7.4. Grupos transportadores de fármacos antineoplásicos.

Una estrategia más sofisticada consiste en la utilización de los mecanismos de pinocitosis por los que muchas proteínas penetran en la célula. Idealmente, la unión del fármaco a una de esas proteínas daría lugar a la formación de vesículas intracelulares que, por un proceso de hidrólisis lisosomal, liberaría el fármaco en el interior de la célula (Figura 7.5).

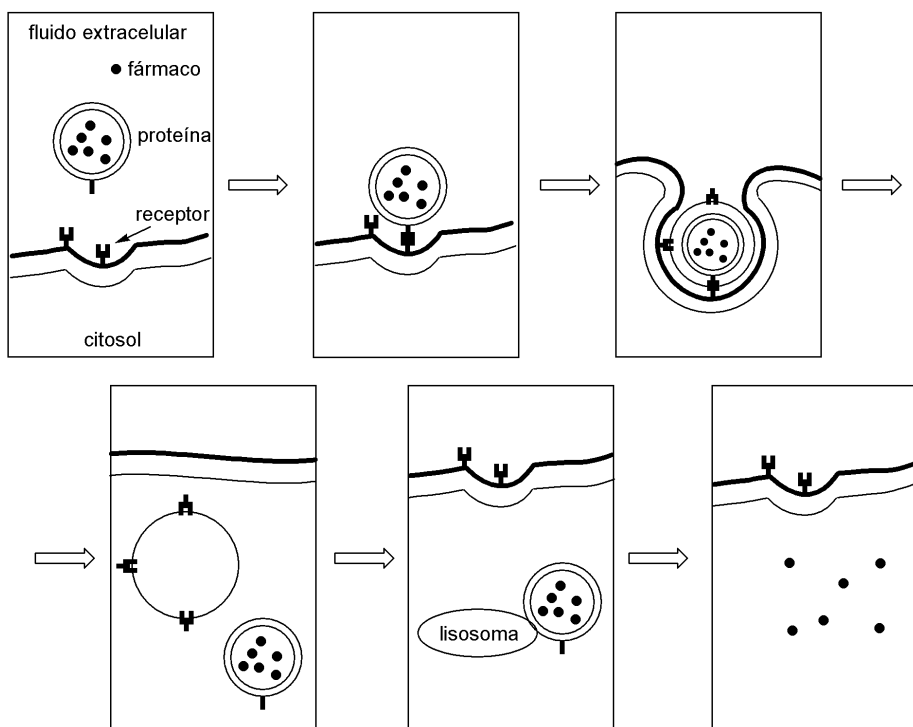


Figura 7.5. Mecanismo de pinocitosis.

Con objeto de aumentar la selectividad de este proceso frente a la diana terapéutica de interés, sería posible controlar la distribución del complejo fármaco-proteína mediante su anclaje a un anticuerpo específico de alguno de los antígenos de superficie de las células diana. Esta estrategia se ha utilizado de modo experimental para la liberación selectiva de fármacos antitumorales (Figura 7.6).

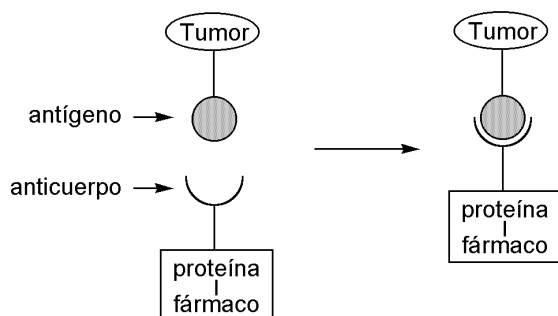


Figura 7.6. Anclaje a un anticuerpo específico del complejo fármaco-proteína.

Alternativamente, el anticuerpo específico podría anclarse sobre un enzima selectivo para la activación metabólica de un profármaco, proceso que tendría lugar en las inmediaciones de las células diana. Es la denominada «Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy» (ADEPT) (Figura 7.7).

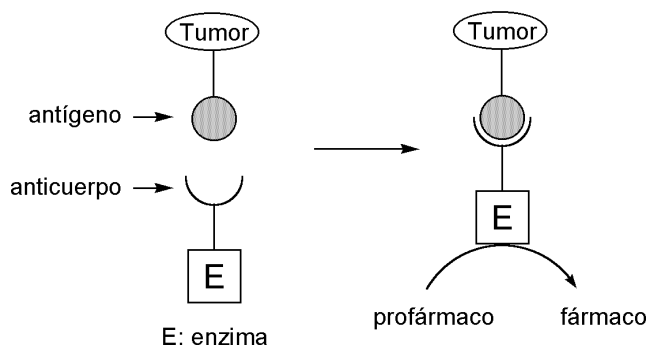


Figura 7.7. Esquema general de la terapia ADEPT.

Se han descrito algunos ejemplos de esta metodología para la distribución selectiva de antineoplásicos derivados de β -haloalquilaminas. Uno de los ejemplos descritos para este tipo de compuestos consiste en la administración inicial de un anticuerpo selectivo del tejido a tratar, conjugado con una carboxipeptidasa bacteriana. Una vez este conjugado se ha localizado en el tejido diana y se ha asegurado la eliminación metabólica del remanente en circulación, se administra un profármaco de la β -haloalquilamina diseñado para su activación específica por la enzima. Por ejemplo, las mostazas nitrogenadas indicadas en la Figura 7.8 presentan un grupo carbamato o urea cuya hidrólisis por parte de la carboxipeptidasa conduce a los fármacos activos.

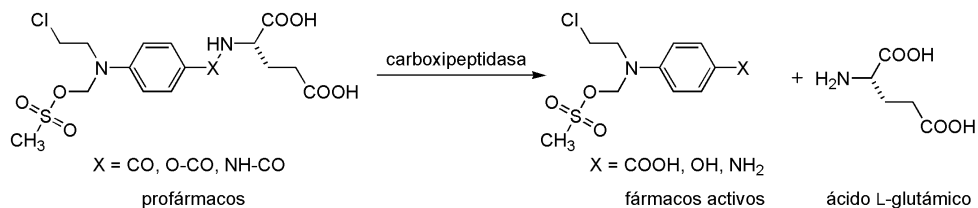


Figura 7.8. Activación de un profármaco por una enzima.

El control de la distribución de un fármaco puede llevarse a cabo por aplicación de técnicas biofísicas. Son ejemplos de ello el empleo de formas encapsuladas en *liposomas* y *nanopartículas* (nanoesferas y nanocápsulas), así como el uso de *implantes* en los que el fármaco se une a un soporte polimérico que sirve de transportador o reserva. Para entrar en la célula, los fármacos sobre soporte polimérico pueden valerse de los sistemas de pinocitosis comentados anteriormente. No obstante, presentan limitaciones derivadas de su, generalmente, mala absorción oral, lo que obliga al empleo de vías de administración alternativas, así como la posibilidad de que den lugar a problemas de tipo inmunológico. En la Figura 7.9 se indica el modelo más habitual para este tipo de sistemas.

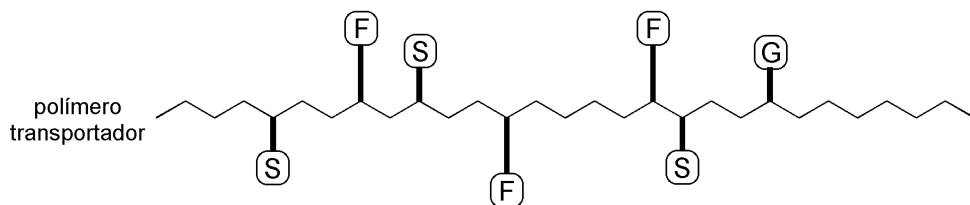


Figura 7.9. Modelo de soporte polimérico para la distribución selectiva de fármacos.

Además del polímero que sirve de soporte (poliolefinas, poliestirenos, poliésteres, poliamidas, etc.), se requiere una serie de grupos solubilizantes que proporcionen al conjunto las propiedades fisicoquímicas deseadas, una cadena espaciadora que separe el fármaco del polímero a fin de reducir posibles interferencias de este en la etapa de liberación del fármaco y, por último, un fragmento o grupo que permita la distribución selectiva del polímero hacia la diana deseada. En la Figura 7.10 se representa una mostaza nitrogenada diseñada de acuerdo con las premisas anteriores.

Como puede observarse, el polímero está constituido por una cadena de ácido poli(L-glutámico), con grupos carboxilato libres como solubilizantes. El fármaco está unido al polímero a través de una de las cadenas laterales del ácido glutámico, que actúa de espaciador. Por último, se incorporó a la estructura un anticuerpo específico contra antígenos presentes en la superficie de las células diana para lograr una fijación selectiva.

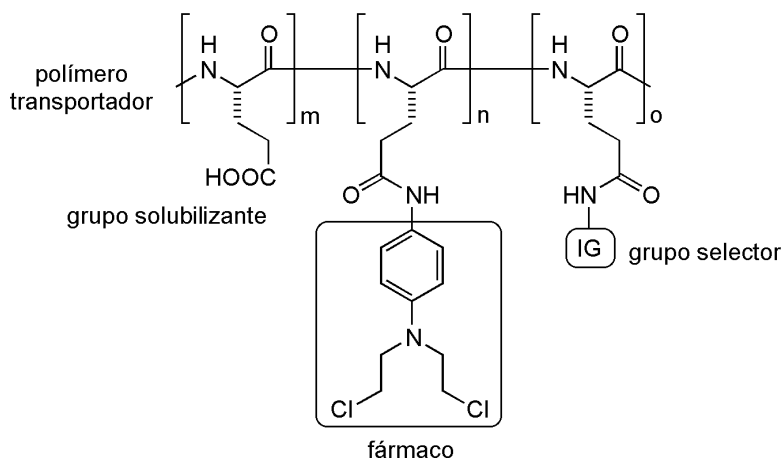


Figura 7.10. Profármaco polimérico de mostaza nitrogenada.

7.1.5. Aumento de la estabilidad química

En muchos casos resulta necesario dotar al fármaco prototipo de una mayor estabilidad química, fundamentalmente frente al medio ácido, de modo que sea posible su administración por vía oral. Un ejemplo de esta farmacomodulación lo encontramos en ciertas penicilinas sobre las que, mediante modificaciones adecuadas en la cadena lateral, se puede incrementar la estabilidad del sistema de β -lactama frente a los ácidos y conseguir así compuestos adecuados para su administración oral (Figura 7.11).

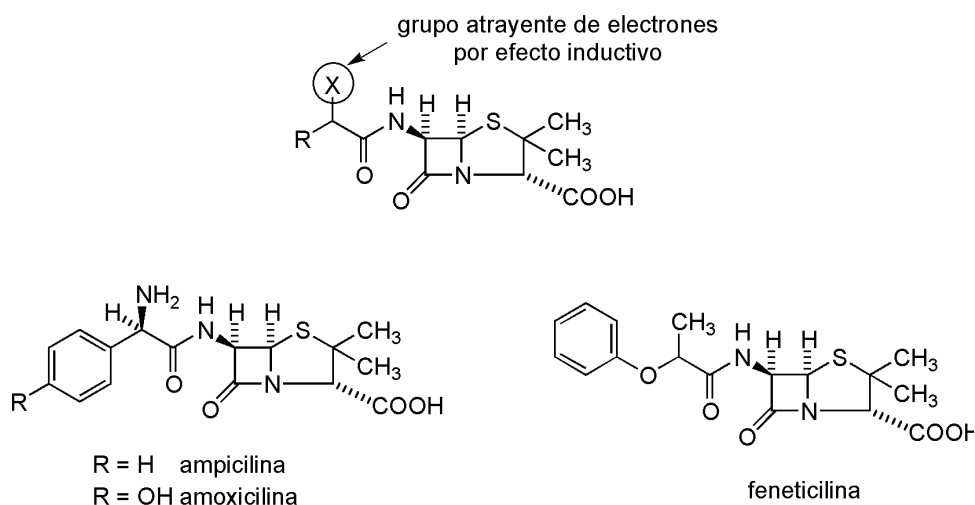


Figura 7.11. Farmacomodulación en las β -lactamas para aumentar su estabilidad frente a los ácidos.

7.1.6. Desarrollo de sustitutos y copias terapéuticas

La necesidad de mantener la primacía tanto en la patentabilidad como en la comercialización dentro de un determinado campo terapéutico, suele conducir a las compañías farmacéuticas al desarrollo de sustitutos de alguno de sus fármacos ya consolidados. Por otra parte, cada vez es más frecuente una mayor competitividad entre las industrias farmacéuticas por el liderazgo sobre determinados grupos terapéuticos de gran demanda social. En estos casos, suele recurrirse a las llamadas «copias terapéuticas» (fármacos «*me-too*») como opción más rápida para encontrar alguna nueva molécula patentable y con posibilidades de competir con ciertas garantías en el mercado. En cualquier caso, bien por estas u otras circunstancias similares, durante los últimos años han aparecido un gran número de fármacos muy similares entre sí y, en consecuencia, de escasa originalidad científica. Por ejemplo, desde la aparición del *enalapril* como antihipertensivo (Figura 7.12), son varios los laboratorios que han desarrollado fármacos muy similares susceptibles de patente y, en consecuencia, han permitido el establecimiento de una competencia comercial.

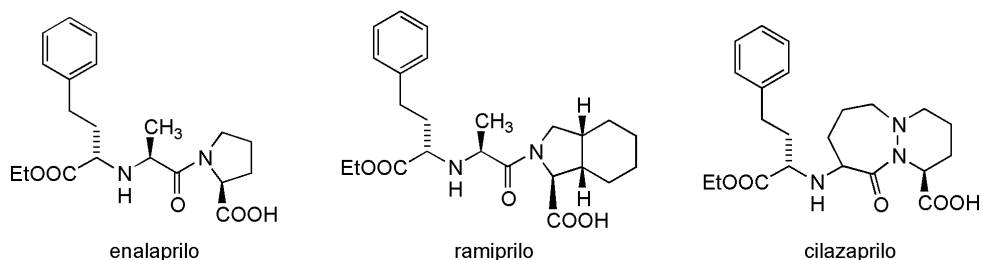


Figura 7.12. Ejemplos de fármacos diseñados como «copias terapéuticas» del enalapril.

Aunque desde un punto de vista científico, las ventajas de las copias terapéuticas sólo son demostrables a medio o largo plazo, no ocurre lo mismo si consideramos su vertiente económica. Así, si bien el desarrollo de una copia terapéutica requiere una menor inversión económica por parte de la industria farmacéutica, tras su introducción en el mercado deberá competir con otros fármacos de eficacia ya contrastada dentro del mismo grupo terapéutico. Por consiguiente, el éxito comercial de la copia terapéutica estará en buena medida condicionado por las ventajas galénicas o terapéuticas que pueda aportar en comparación con los restantes fármacos, lo que no siempre resulta fácil de demostrar.

Tanto el desarrollo de sustitutos como el de copias terapéuticas se basan fundamentalmente en la aplicación de alguna de las técnicas de farmacomodulación que se tratarán en este capítulo.

7.2. TÉCNICAS DE FARMACOMODULACIÓN

Antes de considerar las diferentes posibilidades de farmacomodulación, la primera decisión al respecto se basa en la elección de los criterios a seguir. Así, en función de la complejidad estructural del cabeza de serie y de su tamaño, puede resultar más conveniente su simplificación (aproximación disyuntiva), la conservación de un grado de complejidad semejante (aproximación modulativa) o bien la introducción de elementos estructurales adicionales (aproximación conjuntiva).

7.2.1. Aproximaciones disyuntivas

Las aproximaciones disyuntivas se basan en la reducción de la estructura del modelo hasta no conservar de ella más que el fragmento esencial para la acción o *farmacóforo*. En general, la farmacomodulación disyuntiva se aplica a aquellos modelos de estructura más compleja, en especial productos naturales de núcleo policíclico, en los que se procede a la apertura de uno o más ciclos, generalmente con supresión de partes de la molécula que se consideran innecesarias o no esenciales para la actividad. Casi todos los alcaloides con significación terapéutica se han sometido a este proceso de disección molecular. Son ejemplos clásicos, entre otros, la simplificación de la cocaína en la procaína, la de la tubocurarina en el decametonio o la de la morfina en morfinaos, benzo-morfinaos, y fenilpiperidinas (Figura 7.13).

7.2.2. Aproximaciones modulativas

Las aproximaciones modulativas tienden a conservar los aspectos estructurales esenciales del modelo realizando una transformación limitada del mismo. Sin embargo, es necesario insistir en este punto que las modificaciones estructurales, por simples que parezcan, pueden incidir en las propiedades fisicoquímicas globales de la molécula. Así, por ejemplo, un cambio de un átomo de cloro por un grupo hidroxilo, no tiene únicamente un significado local en la zona de la molécula que se ha modificado, sino que afecta a la polaridad total de la misma; el alcohol resultante es mucho más hidrófilo que el haluro que le sirvió como modelo, lo que afectará en gran medida a su solubilidad y a su eliminación por vía renal. Por otra parte, aparece la capacidad de formar enlaces de hidrógeno con grupos afines del lugar de acción, lo que puede influir drásticamente en sus mecanismos de unión con el receptor o con las proteínas plasmáticas. Además, el grupo hidroxilo que se ha introducido posee una reactividad química distinta y hará susceptible al fármaco de reacciones de biotransformación metabólica, como son la oxidación o la conjugación (Capítulo 5).

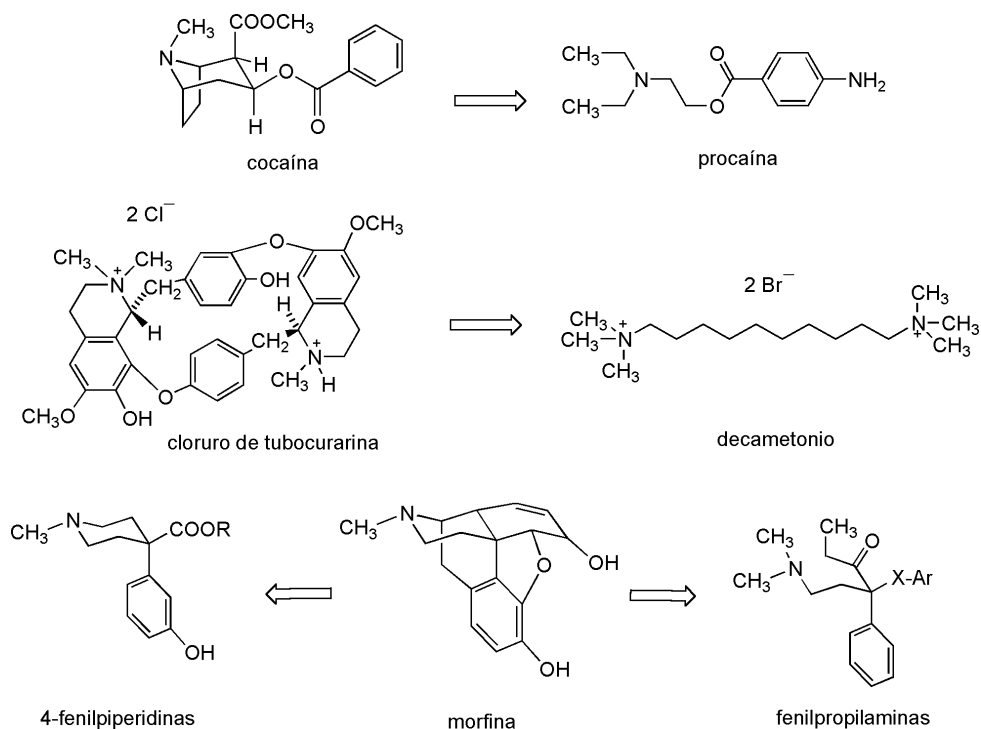


Figura 7.13. Ejemplos de farmacomodulación disyuntiva.

a) Apertura de anillos. La apertura de anillos se ha utilizado frecuentemente en el contexto del diseño de copias terapéuticas y presentan un interés cuestionable. Salvo en el caso del dietilestilbestrol y otros análogos de elevada potencia estrogénica resultantes de aperturas de anillo a partir del estradiol (Figura 7.14), la mayoría de los ejemplos descritos han conducido a compuestos menos potentes que el prototipo.

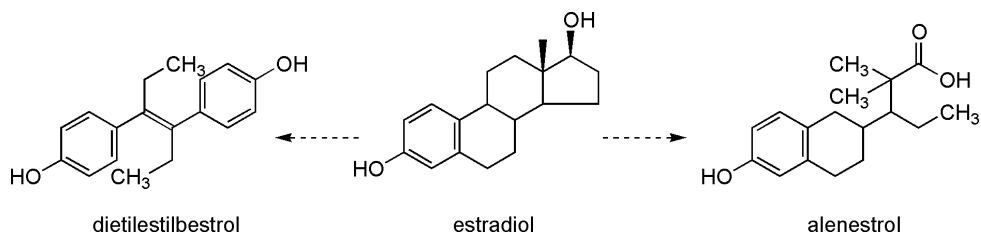


Figura 7.14. Análogos del estradiol resultantes de la apertura de anillos.

b) Formación de anillos. Esta aproximación es una de las más útiles para el estudio de la conformación activa en moléculas flexibles. Dado que el resultado es una molécula con menor libertad conformacional, uno de los inconvenientes más frecuentes de esta modificación es el derivado de la introducción de

elementos estructurales que pueden alterar tanto la actividad como las propiedades fisicoquímicas de la molécula original. Por otra parte, la formación de anillos puede comportar la creación de nuevos centros estereogénicos, con las repercusiones que ello conlleva (Capítulo 5, Apartado 4). Además del empleo de esta estrategia con fines eminentemente teóricos, se conocen numerosos ejemplos de fármacos resultantes de la misma. Por ejemplo, a partir del antagonista dopaminérgico *tiaprida* se diseñó la *sulpirida*, un análogo pirrolidínico que se comercializa en forma de racemato dada la escasa diferencia de potencia entre ambos enantiómeros. Asimismo, el TAI 901 es un potente antiinflamatorio con un perfil farmacológico mejor que el *ketoprofeno*, prototipo del que procede. Otro ejemplo lo encontramos en algunos análogos del antagonista de los receptores 5-HT₃, como el antiemético *ondansetron*, sobre el que se incorpora un nuevo ciclo de tamaño variable. De entre los compuestos ensayados, el *cilansetron* resultó ser unas 10 veces más potente que el prototipo sin mostrar pérdida de selectividad (Figura 7.15).

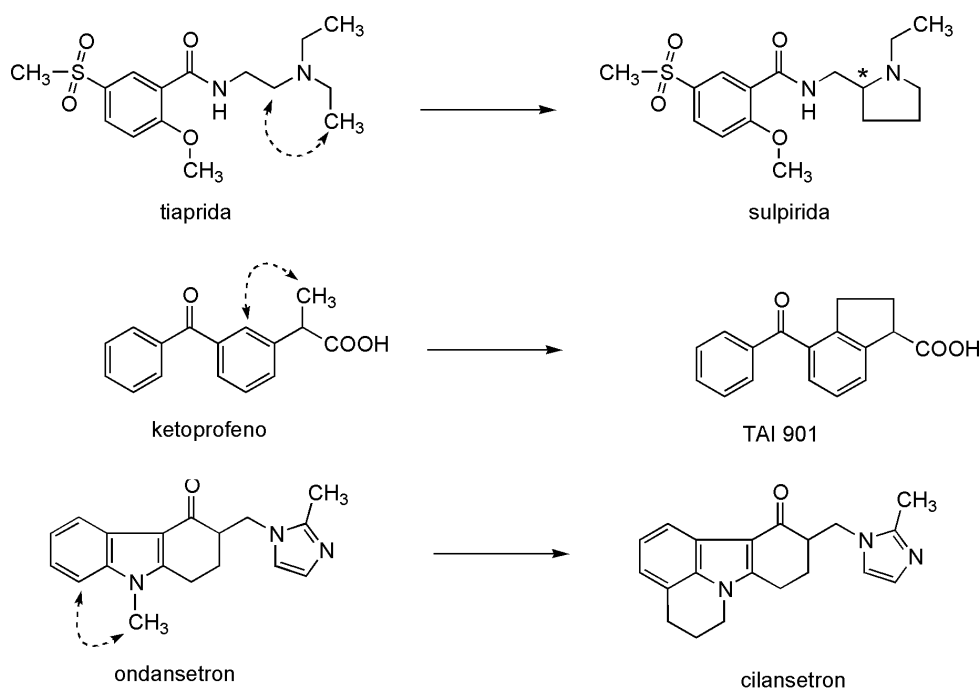


Figura 7.15. Ejemplos de farmacomodulación por formación de anillos.

En ocasiones, la restricción conformacional del modelo mediante la formación de ciclos puede conducir a compuestos con diferente perfil farmacológico. Tal es el caso del *nefopam*, el primer representante de un nuevo tipo de relajantes musculares de acción central que procede formalmente de la ciclación del antihistamínico H₁ *difenhidramina* (Figura 7.16). Además de ser efectivo

como relajante muscular, acción también mostrada por la difenhidramina, aunque en escasa medida, el nefopam es un antidepresivo y un analgésico por interferir en la transmisión serotoninérgica. Este modo de acción no se observa en la difenhidramina, así como en ningún antihistamínico H_1 estructuralmente relacionado con esta.

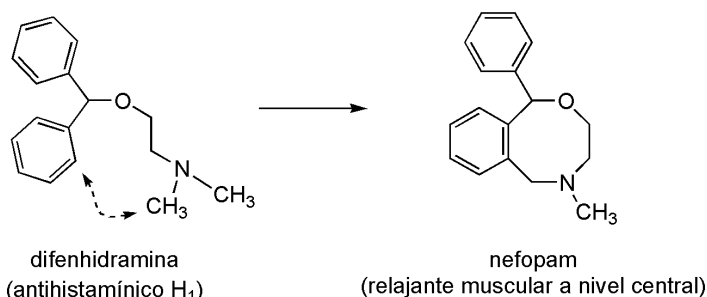


Figura 7.16. Ejemplo de restricción conformacional con cambio de perfil farmacológico.

c) *Variación del tamaño de anillo.* Es una de las modificaciones que menores alteraciones terapéuticas suele implicar, por lo que es una de las más utilizadas en las copias terapéuticas. Un ejemplo clásico (Figura 7.17) es el del *metilfenobarbital* y la *mefenitoína*, fármacos antiepilépticos relacionados estructuralmente por la diferencia de un eslabón en el tamaño del anillo heterocíclico. En el campo de los analgésicos derivados de la morfina, la *petidina* y la *etoheptazina* constituyen otro ejemplo de este tipo de farmacomodulación.

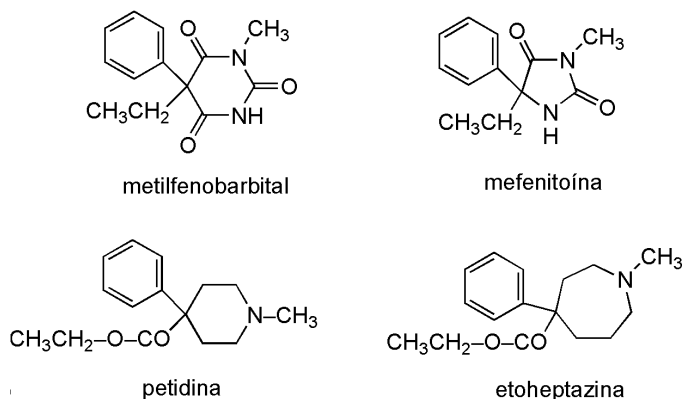


Figura 7.17. Ejemplos de farmacomodulación por variación del tamaño del anillo.

d) *Reorganización de anillos.* Es quizás el tipo de farmacomodulación que conduce a variaciones más originales con respecto a la estructura del prototipo. Una primera aproximación consiste en la transformación de anillos de

tamaño medio o grande en sistemas fusionados, espiránicos o con puente, de semejante lipofilia a la del prototipo. Un ejemplo son los análogos de la guanetidina representados en la Figura 7.18.

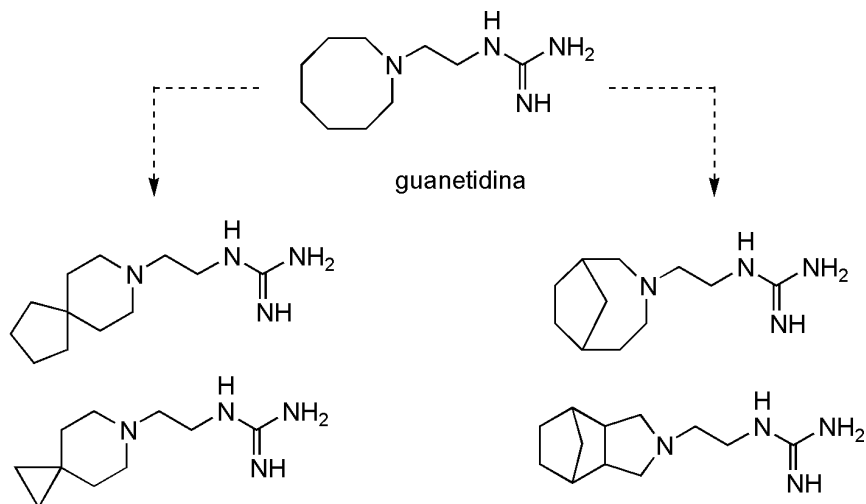


Figura 7.18. Ejemplos de farmacomodulación con reorganización de anillos.

En combinación con la disociación de sistemas fusionados, esta modificación puede dar lugar a profundas diferencias estructurales con respecto al precursor, como se muestra en los neurolépticos *benperidol* y *espiroperidol*. Otro ejemplo de reorganización de anillos lo encontramos en los antihelmínticos *tia-bendazol* y *tetramisol* (Figura 7.19).

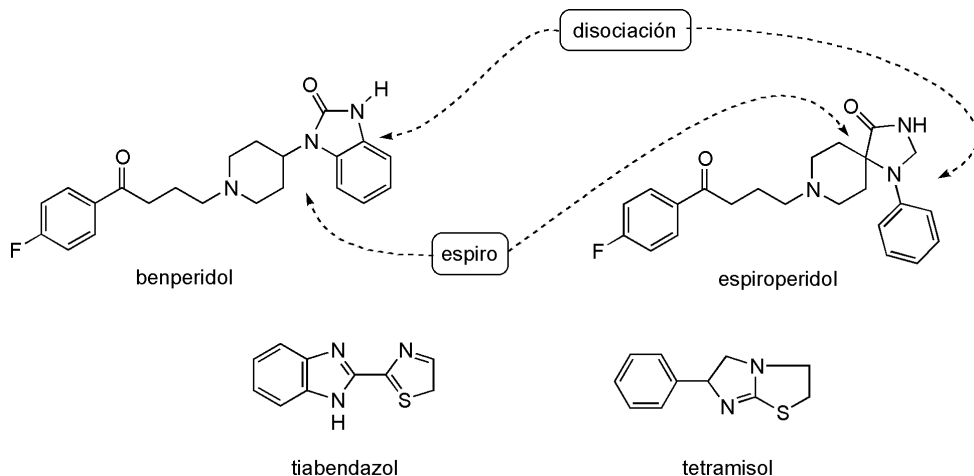


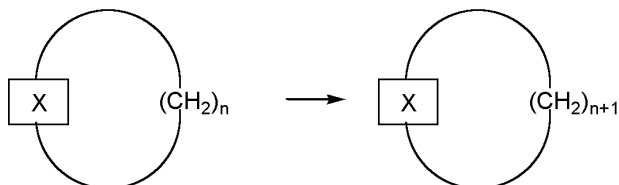
Figura 7.19. Reorganización y disociación de anillos.

e) *Homología*. Se entienden por homólogos aquellas moléculas que difieren entre sí por un grupo metileno, de acuerdo con los esquemas de variación indicados en la Figura 7.20.

Derivados monoalquilados



Derivados ciclometilénicos



Derivados difuncionales

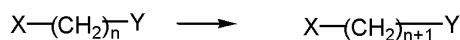


Figura 7.20. Distintos tipos de homólogos.

El *hexametonio* y el *decametonio* (Figura 7.21) son un ejemplo de homólogos que han servido como herramientas de estudio de los distintos tipos de receptores nicotínicos (véase Capítulo 11).

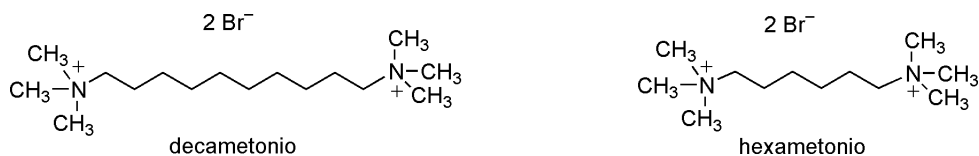


Figura 7.21. Ejemplo de homólogos difuncionales decametonio y hexametonio.

Generalmente, la relación entre el número de grupos metileno y la actividad biológica en una serie de homólogos suele seguir alguno de los perfiles que se ilustran en la Figura 7.22.

Las curvas de tipo parabólico (curva A) indican que la actividad está correlacionada con el coeficiente de reparto. El homólogo más activo es el que presenta un coeficiente de reparto más idóneo para atravesar las membranas lipídicas. Las curvas tipo B suelen ser indicativas de una exploración insuficiente de la serie, ya que, probablemente, se esté contemplando tan sólo la rama ascendente de la parábola. Las curvas en dientes de sierra (curvas C) suelen estar relacionadas con variaciones en las propiedades físicas a lo largo de la serie. Se conocen algunas propiedades con perfiles de este tipo, lo que podría ser indicativo de su importancia en la actividad biológica de la serie en estudio. Las curvas asimétricas con un máximo de actividad (curvas D) son indicativas de la

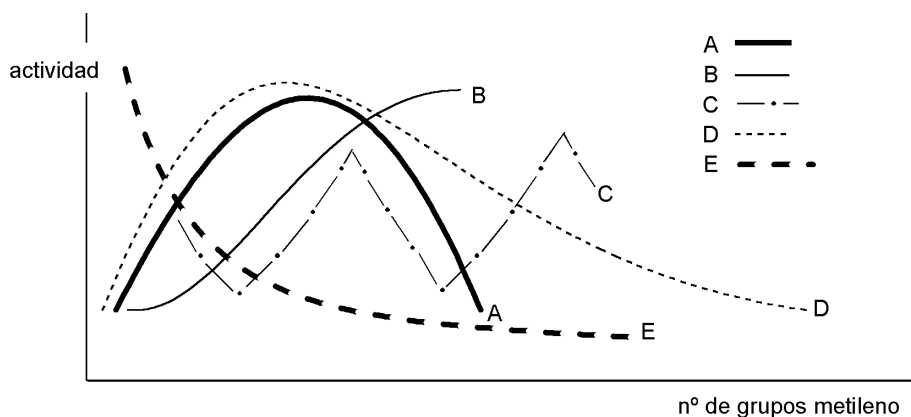


Figura 7.22. Relación entre la actividad biológica y el número de grupos metileno: A) distribución parabólica; B) aumento continuo; C) perfil en dientes de sierra; D) perfil asimétrico con un máximo de actividad; E) disminución continua.

interacción con receptores específicos. De su estudio se pueden extraer conclusiones acerca de los requerimientos estéreos y/o electrónicos del receptor considerado. Por último, en algunos casos también se observa una disminución continua al aumentar el número de grupos metileno (curvas E).

f) *Vinilogía*. El principio de vinilogía se formuló en 1926 por Claisen, quien observó en la formilacetona unas propiedades ácidas semejantes a las del ácido acético. Este fenómeno se atribuyó a las propiedades del grupo vinilo como «canal conductor de propiedades electrónicas» entre los grupos carbonilo e hidroxilo (Figura 7.23).

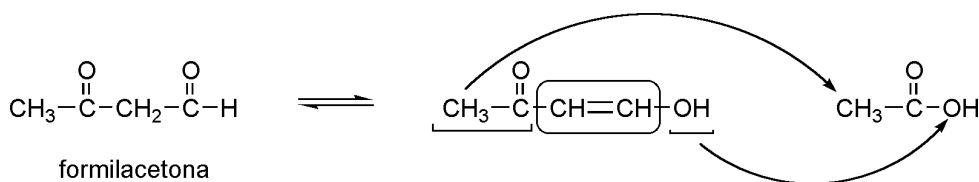


Figura 7.23. Relación de vinilogía entre la formilacetona y el ácido acético.

En la actualidad, el principio de vinilogía puede explicarse satisfactoriamente como una consecuencia del fenómeno de la resonancia y se ha aplicado con éxito a sistemas conjugados o susceptibles de conjugación, tales como iminas, sistemas aromáticos, grupos alquinilo, etc. (Figura 7.24).

Aunque el principio de vinilogía se ha aplicado profusamente en el diseño de fármacos, tan sólo en algunos casos se han obtenido compuestos interesantes. Gran parte de los problemas asociados a los vinílogos radican en su mayor reactividad metabólica, así como en la posibilidad de dar lugar a metabolitos tó-

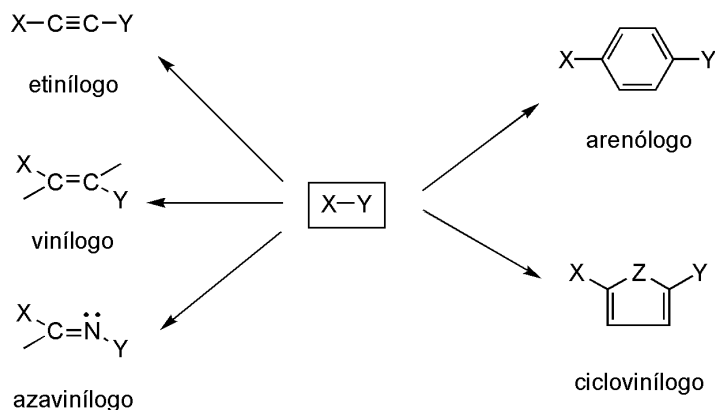


Figura 7.24. Extensión del principio de vinilología.

xicos debido a la reactividad del doble enlace conjugado. Por otra parte, los cambios geométricos en la molécula resultante pueden ser profundos y la actividad impredecible. En la Figura 7.25 se muestran algunos ejemplos de la aplicación de este principio.

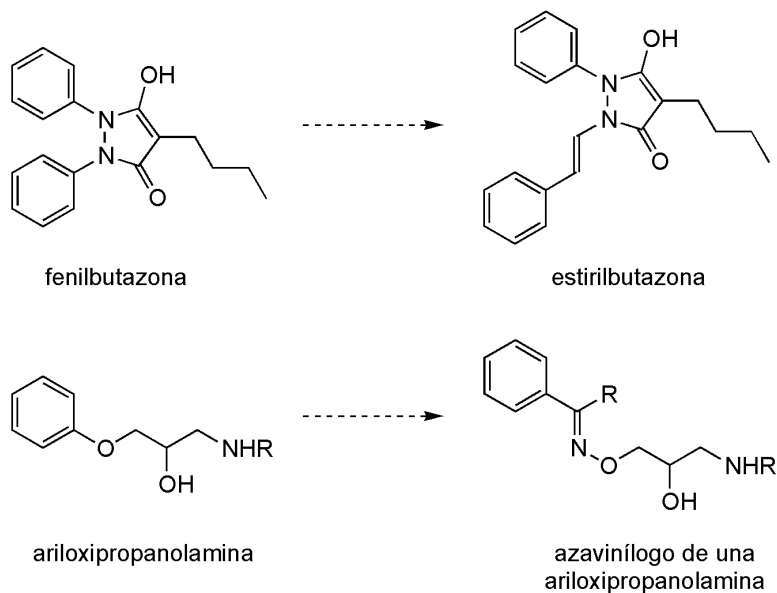


Figura 7.25. Ejemplos de vinílogos.

g) *Isomerización*. Puede tratarse de una isomería de doble enlace (paso de estereoquímica *Z* a *E* o viceversa), isómeros de posición, como en la *metadona* e *isometadona* o isomerización de grupos funcionales, como en la *petidina* y la *alfaprodina* (Figura 7.26).

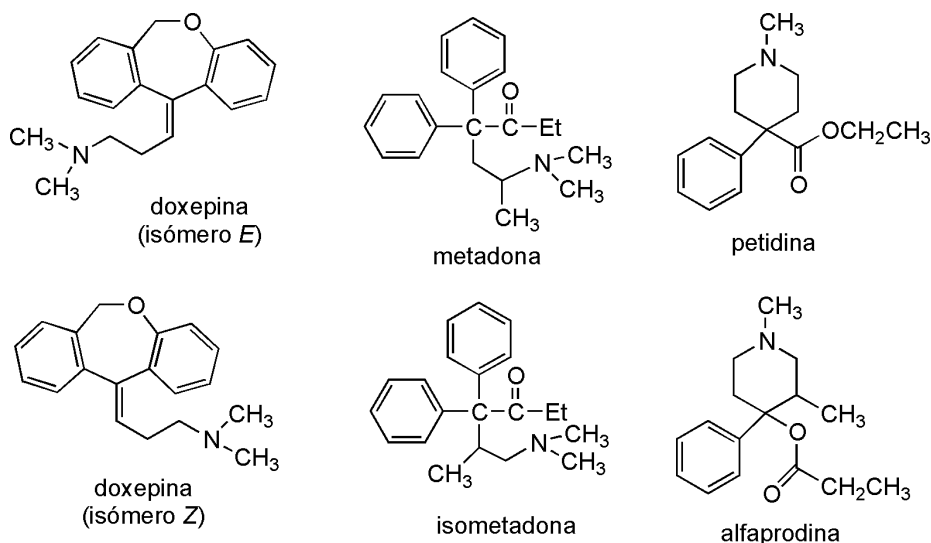


Figura 7.26. Farmacomodulación por isomerización.

h) Ramificación, alquilación y desalquilación. La alquilación y la desalquilación conducen a cambios en la polaridad de la molécula, siendo especialmente importantes cuando afectan a grupos hidroxilo o amino, en los que puede alterarse la capacidad de formar enlaces por puente de hidrógeno. En cuanto a las ramificaciones, además de influir sobre la lipofilia, puede dar lugar a cambios conformacionales o estéreo que alteren sustancialmente la actividad del modelo, como se observa, por ejemplo, entre la dopa y la α -metildopa (Figura 7.27).



Figura 7.27. Cambio de actividad derivado de la ramificación.

i) Saturación de dobles enlaces. Este tipo de modificación puede alterar tanto la conformación del fármaco como su capacidad para formar enlaces con la diana, con consecuencias importantes sobre la acción. Por ejemplo, el alcaloide *ergotamina* es un oxitócico potente, mientras que su análogo hidrogenado, la *dihidroergotamina*, carece de acción sobre la musculatura lisa uterina (Figura 7.28).

j) Bioisostería. La bioisostería constituye uno de los métodos más frecuentes de farmacomodulación modulativa. Esencialmente, se refiere a la equivalencia entre átomos o grupos de átomos atendiendo a criterios diversos, tales

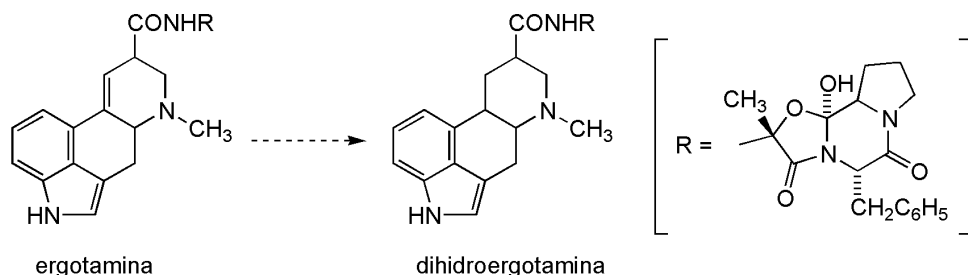


Figura 7.28. Cambio de actividad derivado de la saturación de un doble enlace.

como el tamaño, distribución electrónica, efecto sobre las propiedades fisicoquímicas de la molécula, etc.

La bioisostería tiene su origen en el concepto de *isostería química*, introducido por Langmuir en 1919. De acuerdo con este concepto, dos moléculas son isósteras si presentan el mismo número de átomos y distribución electrónica (Figura 7.29). Este fenómeno permite explicar la similitud de numerosas de las propiedades físicas de los isósteros.

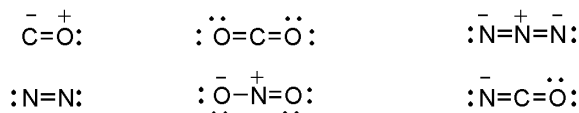


Figura 7.29. Ejemplos de moléculas isósteras.

Algún tiempo después, en 1925, Grimm formuló la llamada *Ley del desplazamiento del hidruro*, según la cual la adición de un átomo de hidrógeno a un átomo de número atómico «n» proporciona una especie con las propiedades del átomo de número atómico superior «n + 1». De este modo, se originan familias de «pseudoátomos» con características electrónicas comunes (Figura 7.30).

En 1932, Erlenmeyer extendió el concepto de isostería proponiendo una definición más amplia de los isósteros como aquellos elementos, moléculas o iones con una distribución electrónica similar en su capa de valencia. Se extendió así el concepto de isostería a los *elementos de una columna del sistema periódico* (por ejemplo, el carbono sería isótero del silicio, el oxígeno del azufre y así sucesivamente), a los llamados *pseudoátomos* (grupos estructuralmente no relacionados pero que poseen propiedades similares, como los «pseudohalógenos»: Cl, CN, SCN, etc.) y a los *equivalentes anulares* (agrupaciones que pueden intercambiarse en un anillo sin dar lugar a un cambio sustancial de las propiedades físicas y químicas de este; los grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{S}-$ son un ejemplo de equivalente anular que permite explicar las analogías entre el benceno y el tiofeno).

$\begin{array}{c} \\ -\text{C}- \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{N}- \\ \\ -\text{CH}- \\ \end{array}$	$-\text{O}-$	$-\text{F}$	Ne
		$-\text{NH}-$	$-\text{OH}$	FH
		$-\text{CH}_2-$	$-\text{NH}_2$	H ₂ O
			$-\text{CH}_3$	NH ₃
				CH ₄
$\begin{array}{c} \\ -\text{Si}- \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{P}- \\ \\ -\text{SiH}- \\ \end{array}$	$-\text{S}-$	$-\text{Cl}$	Ar
		$-\text{PH}-$	$-\text{SH}$	ClH
		$-\text{SiH}_2-$	$-\text{PH}_2$	H ₂ S
			$-\text{SiH}_3$	PH ₃
				SiH ₄

Figura 7.30. Ley del desplazamiento del hidruro (ley de Grimm).

A principios de la década de los cincuenta, Friedman extendió aún más el concepto de isostería en su vertiente biológica y acuñó el término «*bioisósteros*» en relación a todos aquellos *grupos o moléculas similares en algunas de sus propiedades físicas o químicas y con el mismo tipo de actividad biológica*. Hay que precisar que Friedman considera bioisósteros incluso a aquellos isósteros cuya introducción en una molécula comporta la aparición de acciones contrarias a las de la molécula original, habida cuenta que el cambio de agonismo a antagonismo, por ejemplo, implica por lo general la interacción con el mismo tipo de receptor, sí bien de un modo «productivo» o «improductivo», respectivamente. Los bioisósteros, entendidos en este sentido amplio, reciben también el nombre de «*bioisósteros no clásicos*».

Es importante tener en cuenta que el término «bioisósteros» carecerá de sentido si no indicamos la propiedad o propiedades que hacen comparables a una pareja de especies químicas. Así, por ejemplo, dos isósteros clásicos de acuerdo con la *ley de Grimm*, tales como $-\text{OH}$ y $-\text{Cl}$, pueden considerarse bioisósteros en volumen pero no en cuanto a la capacidad de formación de enlaces con la diana, en su lipofilia o en su distribución electrónica.

Entre los parámetros más significativos que cabe considerar en relación a la bioisostería cabe mencionar:

- Tamaño o volumen de los grupos.
- Ángulos de hibridación.

c) Distribución electrónica, polarizabilidad, efectos inductivos, cargas, dipolos y otras propiedades relativas a los efectos electrónicos. La equivalencia en este concepto permite considerar bioisómeros a los pares de sistemas cíclicos catecol/benzimidazol, piridina/nitrobenceno o piridinio/anilinio (Figura 7.31).

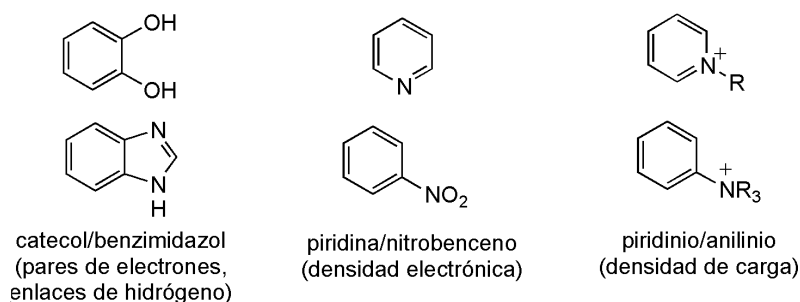


Figura 7.31. Ejemplos de bioisómeros por efectos electrónicos.

d) Solubilidad en lípidos (lipofilia), como en los grupos $-\text{CH}_2-$ y $-\text{S}-$, o bien $-\text{CH}_3$ y $-\text{Cl}$, o en sistemas más complejos como benceno o tiofeno.

e) Acidez (pK_a), como en las funciones ácido carboxílico, sulfonamida y el heterociclo tetrazol, cuyo protón ionizable tiene un valor de pK_a semejante (Figura 7.32).

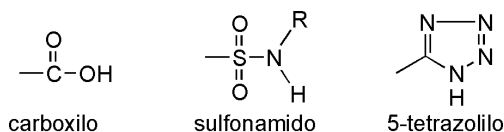


Figura 7.32. Ejemplos de bioisómeros por su carácter ácido.

f) Capacidad de formar enlaces de hidrógeno, como en los grupos $-\text{OH}$ de fenol, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}-$ (metanosulfonamido) y $\text{R}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ (ureido), en los que las agrupaciones $-\text{OH}$ o $-\text{NH}-$ son débilmente ácidas y buenos dadores en enlaces de hidrógeno.

En conclusión, el éxito de una modificación bioisostérea dependerá de que los grupos que se intercambien sean equivalentes en aquellas propiedades que resulten importantes para la acción biológica de la familia de compuestos considerada. Así, para una serie de bioisómeros, a mayor número de propiedades equivalentes entre los mismos, mayores probabilidades de que se conserven las propiedades esenciales de la molécula original. Así, dos sistemas como el benceno o el tiofeno, con semejante tamaño, forma, lipofilia y propiedades electrónicas, serán intercambiables en prácticamente todos los tipos de fármacos y, en efecto, esta es una de las sustituciones bioisostéreas más frecuentes. En cambio, dos grupos como $-\text{CH}_3$ y $-\text{OH}$ presentan muy pocas propiedades en común, por lo que serán escasas las acciones farmacológicas que no se muestren sensibles al cambio.

En la Tabla 7.1 se indican algunos de los grupos bioisotélicos más comunes.

Tabla 7.1. Algunos de los grupos bioisósteros más corrientes.

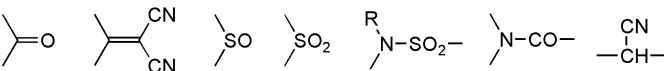
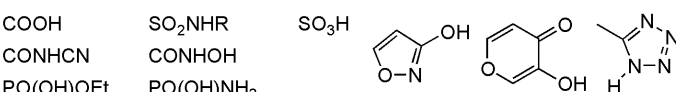
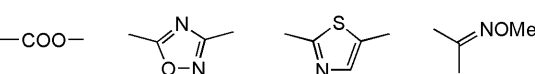
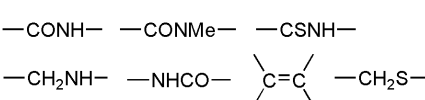
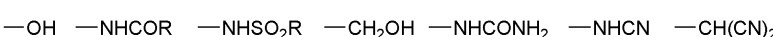
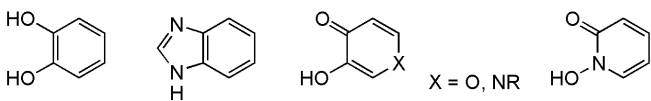
Isósteros clásicos que pueden funcionar como bioisósteros

Átomos y grupos monovalentes	Bivalentes
A. $-\text{CH}_3$; $-\text{NH}_2$; $-\text{OH}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$	A. $-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{Se}-$
B. $-\text{Cl}$; $-\text{PH}_2$; $-\text{SH}$	B. $-\text{COCH}_2-$; $-\text{CONH}-$; $-\text{COO}-$; $-\text{COS}-$
C. $-\text{Br}$; $-\text{Pr}$	
D. $-\text{I}$; $-\text{Bu}$	
	Trivalentes
	A. $-\text{CH}=\text{}$; $-\text{N}=\text{}$
	B. $-\text{P}=\text{}$; $-\text{As}=\text{}$
	Tetravalentes
	A. >C< ; >Si<
	B. $=\text{C}=\text{}$; $=\text{N}^+=\text{}$; $=\text{P}^+=\text{}$

Equivalentes cíclicos

A. $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{S}-$	(p. ej.: benceno, tiofeno)
B. $-\text{CH}=\text{}$; $-\text{N}=\text{}$	(p. ej.: benceno, piridina)
C. $-\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-$	(p. ej.: tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, ciclopentano, pirrolidina)

Bioisósteros no clásicos

Grupo carbonilo	
Grupo ácido carboxílico	
Grupo éster carboxílico	
Grupo amida (en péptidos)	
Grupo hidroxilo	
Catecol	
Halógeno	F Cl Br I CF ₃ CN NCN ₂ C(CN) ₃
Tiourea	NHC(=S)NH ₂ NHC(=NCN)NH ₂ NHC(=CHNO ₂)NH ₂

El desarrollo y la aplicación de las diversas aproximaciones modulativas expuestas en este apartado han ido parejas al desarrollo de una serie de técnicas que han permitido, de un modo predictivo, la elección de la modificación más eficaz en cada caso. En el capítulo siguiente trataremos una técnica menos empírica como son las *relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR)*. El objetivo fundamental de estas es el de establecer relaciones matemáticas entre determinadas propiedades fisicoquímicas y la actividad biológica a partir de una serie de fármacos. De esta forma, es posible establecer hipótesis que permitan orientar las futuras modificaciones sobre esa serie de una forma predictiva.

7.2.3. Aproximaciones conjuntas

Este tipo de farmacomodulación consiste en la reunión de elementos estructurales de varios modelos con la idea de obtener un nuevo compuesto que presente propiedades farmacológicas comunes con las de los prototipos. Dichos elementos estructurales, unidos entre sí mediante enlaces covalentes, pueden proceder de la combinación de *dos moléculas idénticas*, lo que recibe el nombre de *duplicación molecular*, o de *dos moléculas diferentes*, lo que constituye un *híbrido* o *combinación molecular* (Figura 7.33).

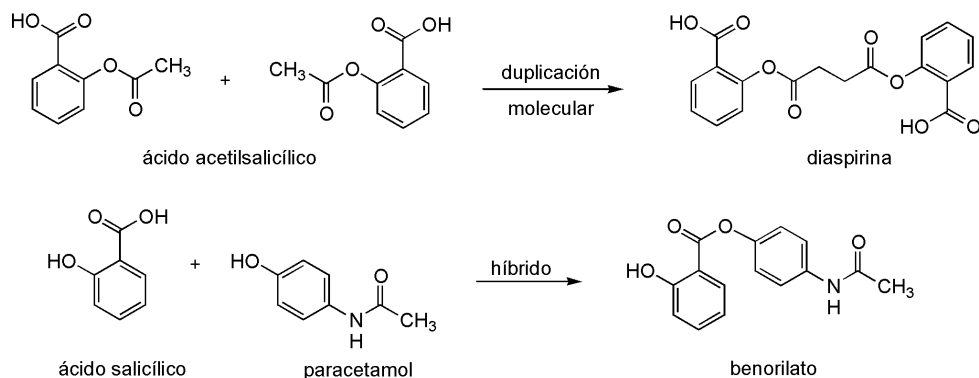


Figura 7.33. Ejemplos de duplicación molecular y de híbrido o combinación molecular.

En el diseño de este tipo de moléculas es importante tener en cuenta el curso metabólico del compuesto resultante. Así, son posibles dos situaciones:

a) Los componentes precursores pueden regenerarse mediante un proceso metabólico. En este caso, la modificación conjunta se ha de considerar equivalente a un *profármaco* (Capítulo 5, Apartado 5.5.1), teniendo como ventaja, con respecto a la administración de los constituyentes por separado, una mejor farmacocinética o, simplemente, una mejora en las propiedades galénicas. El *benorilato* (Figura 7.33) representa un ejemplo de este tipo.

b) Los componentes precursores no se regeneran metabólicamente. Los ejemplos de este tipo de modificaciones son abundantes. Así, las *duplicaciones no reversibles metabólicamente* tratan de explorar la presencia de una zona accesoria y simétrica en la macromolécula receptora. Esta zona accesoria sería importante para el aumento de afinidad del análogo duplicado con el receptor. Así, en el campo de los adrenérgicos, a partir de la *benextramina* se postularon una serie de hipótesis acerca de la simetría del receptor adrenérgico α_1 . Por otra parte, algunos antagonistas adrenérgicos proceden igualmente de una farmacomodulación de este tipo (Figura 7.34).

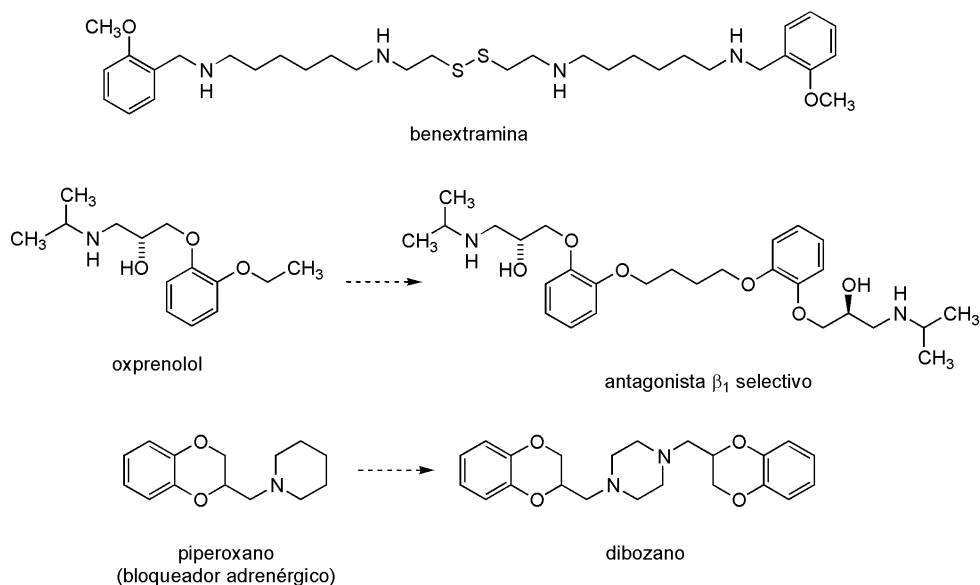


Figura 7.34. Ejemplos de duplicaciones no reversibles metabólicamente.

En los *híbridos no reversibles metabólicamente* se busca la capacidad de unión con dos receptores diferentes para dar lugar a respuestas biológicas distintas. En estos casos, la principal ventaja con respecto a la administración por separado de los dos fármacos constituyentes del híbrido hay que buscarla en factores farmacocinéticos. Cuando se administra una mezcla de fármacos, la actividad farmacológica global dependerá de los perfiles individuales de absorción, metabolismo y excreción para cada uno de los fármacos. En contrapartida, un híbrido presenta su propia farmacocinética, lo que permite esperar una cierta mejora de la eficacia *in vivo* en comparación con la administración independiente de sus componentes por separado. La combinación del *pindolol* (un bloqueador β_1 -adrenérgico) con la *clorotiazida* (un diurético) o con un inhibidor del ECA (enzima convertidora de angiotensina) es un ejemplo de este tipo de modificación que se ha empleado recientemente en el diseño de nuevos antihipertensores (Figura 7.35).

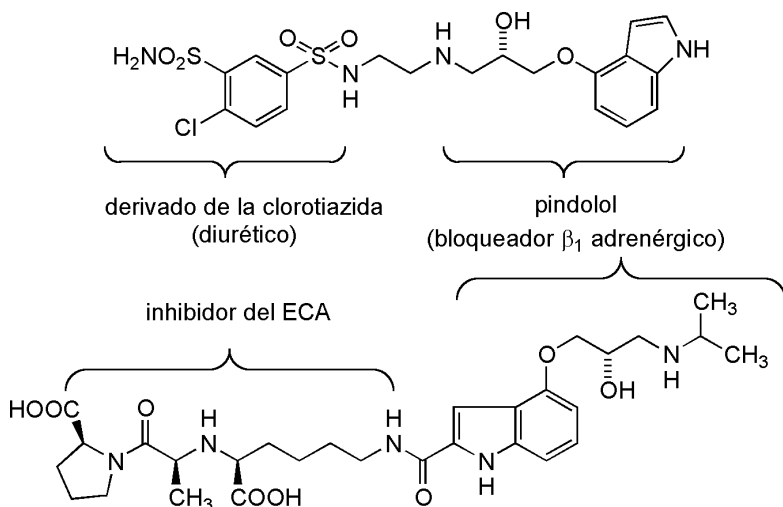


Figura 7.35. Híbridos del pindolol.

Una consideración a tener en cuenta es que los fármacos que se asocian en un híbrido han de requerir unas pautas de dosificación semejantes. Por ejemplo, sería absurdo pretender la asociación de ácido acetilsalicílico (250-2000 mg/día, equivalentes a 1,4-11 mmol/día) con diazepam (2-20 mg/día, equivalentes a 0,007-0,07 mmol/día).

Relaciones cuantitativas entre la estructura química y la actividad biológica

En los capítulos precedentes se han expuesto algunos de los métodos generales que se emplean más corrientemente en la búsqueda de nuevos fármacos. De todo ello puede deducirse que la investigación de nuevos fármacos seguros y eficaces es un proceso de gran complejidad, a la vez que largo y costoso. Ante un nuevo compuesto cabeza de serie con una propiedad farmacológica de interés, el problema principal, desde un punto de vista químico, se centra en la modificación sistemática de la estructura del cabeza de serie con el fin de obtener nuevos compuestos de mayor potencia y menor toxicidad. Uno de los procedimientos más corrientes consiste en la modificación de los sustituyentes presentes sobre la estructura original. Sin embargo, cualquier cambio, aunque sea tan sólo sobre uno de los sustituyentes, afecta a la totalidad de la molécula en lo que respecta a la *lipofilia*, los *efectos electrónicos* y los *efectos estéreos*. Recordemos que el cambio en las propiedades de lipofilia puede modular el transporte del fármaco hasta el lugar de acción, así como la fortaleza del enlace hidrófobo con la diana biológica. Por otra parte, las diferencias en las características electrónicas de los distintos sustituyentes influirán tanto sobre la energía de enlace entre el fármaco y su receptor, las enzimas que intervienen en su metabolismo, así como sobre el grado de ionización, con las repercusiones que ello conlleva en cuanto al transporte a través de membranas. Por último, los efectos estéreos también pueden ser decisivos en la interacción fármaco-receptor o fármaco-enzima. En consecuencia, el cambio de un único sustituyente producirá simultáneamente una modificación de cada uno de los factores indicados, lo que se traducirá en una variación de potencia para ese miembro de la serie. *El establecimiento de relaciones cuantitativas entre la estructura química (a través de sus propiedades electrónicas, estéreas o de lipofilia) y la actividad biológica permitirá la determinación de los parámetros más influyentes en la actividad biológica así como la predicción de potencia para compuestos*

aún desconocidos sobre la base de los ya ensayados. Es, precisamente, en este aspecto predictivo donde radica el potencial de las diversas técnicas disponibles para el establecimiento de relaciones cuantitativas estructura-actividad (más conocidas por sus siglas en inglés QSAR: «*quantitative structure-activity relationships*») en su aplicación al diseño de fármacos.

En el presente capítulo se tratará de exponer una breve introducción y algunos ejemplos de los principales métodos de QSAR, los parámetros que se emplean en los mismos para expresar la estructura y los procedimientos de selección de nuevos análogos.

8.1. RELACIONES LINEALES DE ENERGÍA LIBRE: EL MÉTODO DE HANSCH

Los métodos QSAR se basan en dos principios: a) la posibilidad de cuantificar diversas propiedades fisicoquímicas de un compuesto, y b) la posibilidad de describir matemáticamente la relación existente entre la actividad biológica que se desea optimizar y las propiedades moleculares calculadas a partir de la estructura. Se trata así de transformar la estructura del compuesto en un grupo de datos numéricos (los «descriptores») y después establecer una relación cuantitativa entre estos descriptores y la actividad biológica.

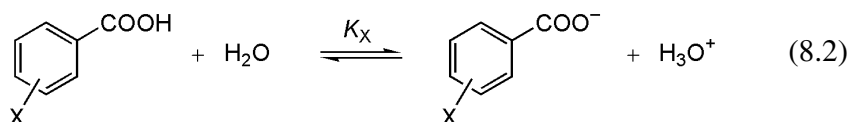
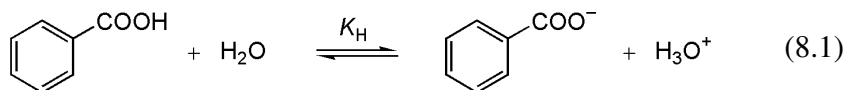
Uno de los métodos más populares, por ser uno de los más antiguos (1962) es el denominado de las *relaciones de energía libre, método extratermodinámico* o, más simplemente, *método de Hansch*. En él se establecen relaciones cuantitativas entre la potencia en una serie de fármacos estructuralmente relacionados y algunas propiedades fisicoquímicas de los sustituyentes presentes en dicha serie, como la solubilidad en lípidos, el grado de ionización o determinados parámetros estéreos. Una gran parte de la aceptación de este método se basa en la facilidad de determinación de estas propiedades, en la existencia de datos tabulados para muchas de ellas y, sobre todo, por las buenas correlaciones obtenidas con el comportamiento farmacocinético de los fármacos objeto de estudio.

El método de Hansch se basa, en parte, en el análisis de *relaciones lineales de energía libre de Hammett*, desarrollado durante la década de los cuarenta y utilizado extensamente en Química Orgánica para el estudio de mecanismos de reacción. Antes de entrar de lleno en la descripción del método de Hansch, en el apartado siguiente se describen brevemente los aspectos más importantes del método de Hammett.

8.1.1. Ecuación de Hammett

El método de Hammett está orientado al establecimiento de relaciones entre la *estructura* de los compuestos orgánicos y su *reactividad* química. Si se

considera la reacción de ionización en agua a 25°C de una serie de derivados del ácido benzoico sustituidos en las posiciones *meta* y *para*, se observa que cada uno de los compuestos de esta serie tiene un grado de ionización distinto, definido por la constante de equilibrio K_X . La constante de equilibrio para el compuesto sin sustituir (el ácido benzoico) sería K_H , de acuerdo con las siguientes ecuaciones:



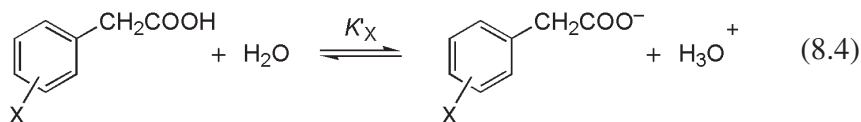
A partir de la relación entre los dos equilibrios, Hammett definió una constante del sustituyente X, σ_X , que mide el *efecto electrónico del sustituyente*, atrayente o dador de electrones, de acuerdo con la ecuación 8.3.

$$\sigma_X = \log \frac{K_X}{K_H} = \text{p}K_{a(\text{H})} - \text{p}K_{a(\text{X})} \quad (8.3)$$

$\sigma_X > 0$: atrayentes de electrones

$\sigma_X < 0$: dadores de electrones

Los sustituyentes *atrayentes de electrones* tienen valores de σ_X *positivos*, dado que desplazan hacia la derecha el equilibrio indicado en la ecuación 8.2, mientras que los *dadores de electrones* tienen valores *negativos* por el efecto contrario. Esta constante es, en principio, independiente de la naturaleza de la reacción y podrá emplearse en otros sistemas. Así, si se toma una serie de ácidos fenilacéticos sustituidos en *meta* y en *para*, se determinan sus constantes de ionización (ecuación 8.4) y se comparan después con los valores obtenidos para los derivados del ácido benzoico (serie patrón, ecuación 8.2) en las mismas condiciones experimentales, se obtiene la recta representada en la Figura 8.1 cuya ecuación viene dada por la expresión 8.5.



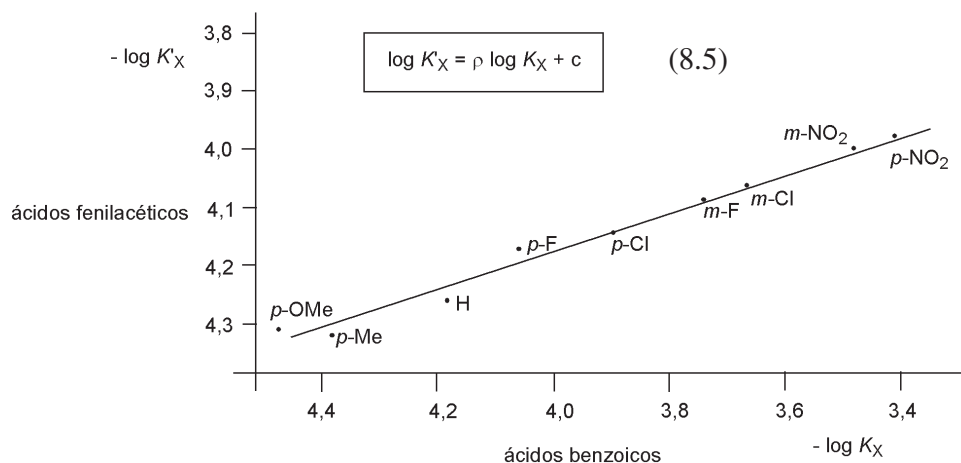


Figura 8.1. Relación lineal entre las constantes de ionización de ácidos fenilacéticos y ácidos benzoicos.

Para el caso particular de $X = \text{H}$, la ecuación 8.5 puede escribirse como:

$$\log K'_H = \rho \log K_H + c \quad (8.6)$$

Restando 8.6 de 8.5 se obtiene:

$$\log K'_X - \log K'_H = \rho (\log K_X - \log K_H) \quad (8.7)$$

$$\log \frac{K'_X}{K'_H} = \rho \log \frac{K_X}{K_H} \quad (8.8)$$

Aplicando la expresión 8.3, la ecuación 8.8 se convierte en 8.9

$$\log \frac{K'_X}{K'_H} = \rho \sigma_X \quad (8.9)$$

que es la forma más usual de la *ecuación de Hammett*. La pendiente de la recta, ρ , depende de la naturaleza de la reacción, el disolvente y la temperatura. Así pues, para todas las reacciones puede establecerse una relación lineal similar a la anterior, lo que explica la amplia aplicabilidad de las constantes σ_X de los sustituyentes.

Una de las ventajas del empleo de estas constantes σ_X de Hammett es la facilidad con que puede hacerse una estimación tanto de su signo como de su valor teniendo en cuenta los efectos electrónicos (inductivo y resonante) del sustituyente considerado. Además, hay que tener en cuenta la posición relativa del

sustituyente respecto al grupo que experimenta la reacción. Por este motivo, suelen considerarse dos valores distintos de σ para cada sustituyente, según se encuentre en posición *meta* (σ_m) o *para* (σ_p) respecto al grupo que reacciona. Así, un halógeno (potente atrayente de electrones por efecto inductivo y dador de electrones débil por efecto resonante) tendrá valores positivos de σ_m y σ_p , aunque σ_m tendrá un valor absoluto mayor que σ_p debido a la suma de efectos electrónicos contrarios que se manifiestan en esta posición. Análogamente, a un grupo nitró (atractivo de electrones tanto por efecto inductivo como resonante) le corresponderán valores de σ_m y σ_p positivos, siendo, en este caso, $\sigma_m < \sigma_p$. Por otra parte, un grupo que sea dador de electrones por resonancia y atrayente de electrones por efecto inductivo, por ejemplo el grupo metoxilo, tendrá valores de $\sigma_m > 0$ y $\sigma_p < 0$ (Tabla 8.1).

Tabla 8.1. Valores de σ para algunos de los sustituyentes más frecuentes.

Sustituyente	σ_m	σ_p	Sustituyente	σ_m	σ_p
H	0,00	0,00	CN	0,56	0,66
Br	0,39	0,23	CO ₂ ⁻	-0,10	0,00
Cl	0,37	0,23	CHO	0,35	0,42
F	0,34	0,06	CO ₂ H	0,37	0,45
I	0,35	0,18	CF ₃	0,43	0,54
NO ₂	0,71	0,78	C=O(NH ₂)	0,28	0,36
NH ₂	-0,16	-0,66	CH ₃	-0,07	-0,17
NH ₃ ⁺	0,86	0,60	CH ₂ OH	0,00	0,00
O ⁻	-0,47	-0,81	COCH ₃	0,38	0,50
OH	0,12	-0,37	C=O(OEt)	0,37	0,45
OCH ₃	0,12	-0,27	C(CH ₃) ₃	-0,10	-0,20
OC=O(CH ₃)	0,39	0,31	C ₆ H ₅	0,06	-0,01

En cuanto a la constante de la reacción, ρ , su *magnitud* mide la *susceptibilidad de la reacción frente a los efectos electrónicos de los sustituyentes* que, como sabemos, vienen definidos por σ_m y σ_p . Como es lógico, el valor de ρ para la reacción de ionización de los ácidos benzoicos es 1,0, ya que hemos elegido este proceso como patrón. En la Tabla 8.2 se indican los valores de ρ para algunas reacciones representativas.

Tabla 8.2. Valores de ρ para algunas reacciones representativas.

Reacción	ρ
$\text{Ar-NH}_2 + 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl en EtOH (25 }^\circ\text{C)}$	-3,19
$\text{Ar-NH}_2 + \text{PhCOCl en C}_6\text{H}_6 \text{ (25 }^\circ\text{C)}$	-2,69
$\text{ArCH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O en acetona (69,8 }^\circ\text{C)}$	-1,88
$\text{ArO}^- + \text{Etl en EtOH (25 }^\circ\text{C)}$	-0,99
$\text{ArCOOH} + \text{MeOH (catálisis ácida, 25 }^\circ\text{C)}$	-0,09
$\text{ArCH}_2\text{COOH (ionización en H}_2\text{O a 25 }^\circ\text{C)}$	+0,47
$\text{ArCH}_2\text{Cl} + \text{I}^- \text{ en acetona (20 }^\circ\text{C)}$	+0,79
$\text{ArCOOH (ionización en H}_2\text{O a 25 }^\circ\text{C)}$	+1,00
$\text{ArOH (ionización en H}_2\text{O a 25 }^\circ\text{C)}$	+2,01
$\text{ArCOOEt} + \text{HO}^- \text{ (en EtOH/H}_2\text{O a 25 }^\circ\text{C)}$	+2,51
$\text{ArNH}_3^+ \text{ (ionización en H}_2\text{O a 25 }^\circ\text{C)}$	+2,73

Ar: derivados bencénicos sustituidos en *meta* y *para*

El valor de ρ en reacciones parecidas será tanto menor cuanto más alejado de los sustituyentes se encuentre el centro de reacción, tal y como se deduce de la observación de los datos de ρ indicados en la Tabla 8.3.

Tabla 8.3. Variación de la magnitud de ρ en la ionización de ácidos arilcarboxílicos.

Ionización en H_2O	ρ
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOH}$	1,00 (reacción modelo)
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COOH}$	0,49
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	0,21
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH=CH-COOH}$	0,47

Por otra parte, el *signo* de ρ proporciona información acerca de la *naturaleza electrónica del centro reactivo en el estado de transición del proceso*. En efecto, si comparamos el valor de ρ para la hidrólisis básica de benzoatos de etilo ($\rho = +2,51$) con el valor de ρ de la reacción de benzoilación de anilinas sustituidas en *meta* y *para* ($\rho = -2,69$) (Figura 8.2), podemos extraer las siguientes conclusiones:

En la reacción a) ($\rho > 0$), los sustituyentes atrayentes de electrones ($\sigma_x > 0$) aumentan la velocidad de la reacción, en la que un grupo con carga negativa (HO^-) ataca sobre el carbono carbonílico, un centro con densidad de carga positiva. El signo positivo de ρ guarda relación, por tanto, con la desaparición de carga positiva (o desarrollo de carga negativa) en el centro reactivo del proceso determinante de la velocidad de reacción. En cambio, en la reacción

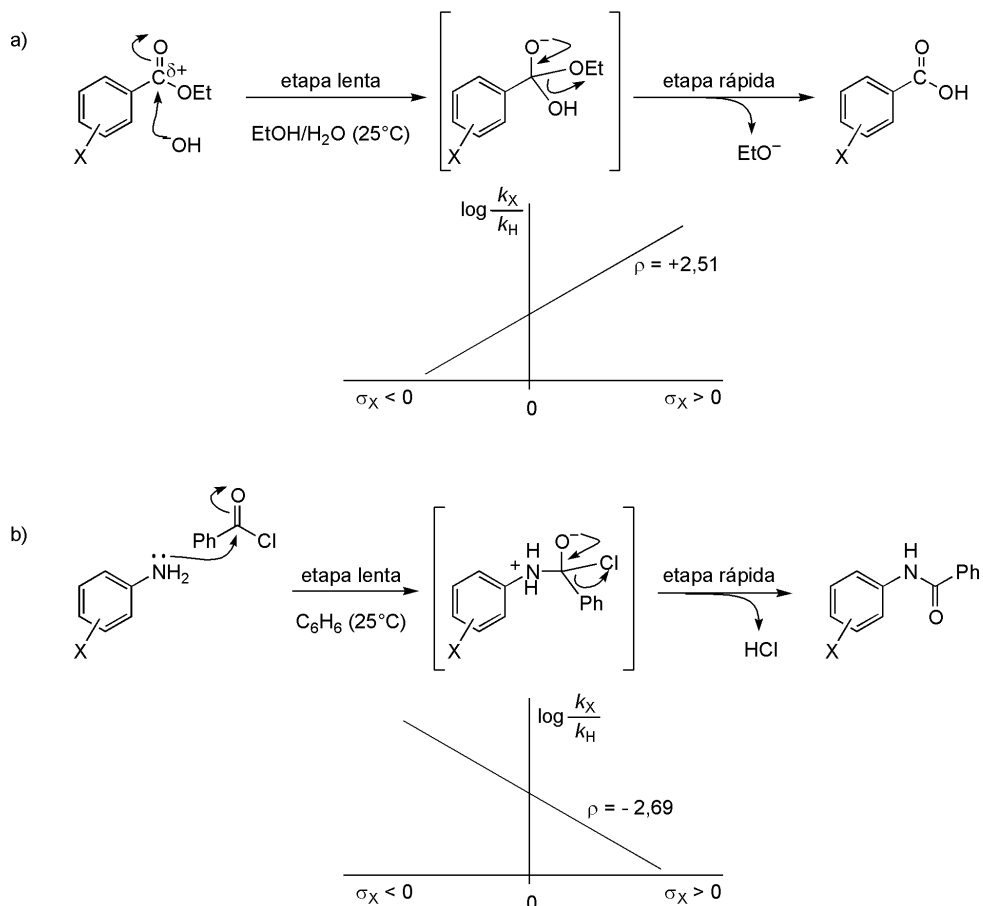


Figura 8.2. Representación gráfica de: a) hidrólisis básica de benzoatos de etilo y b) benzoylación de anilinas sustituidas en *meta* y *para*.

b) ($\rho < 0$), la situación es opuesta. Los sustituyentes atrayentes de electrones dan lugar a una disminución de la velocidad de la reacción, en la que el par de electrones del átomo de nitrógeno del derivado de la anilina reacciona sobre el grupo carbonilo del cloruro de benzoilo para dar una especie con carga positiva. En consecuencia, puede deducirse que el signo negativo de ρ guarda relación con la formación de una carga positiva (o la desaparición de una carga negativa) en el centro reactivo del proceso determinante de la velocidad de reacción.

8.1.2. Desviaciones de la ecuación de Hammett

La ecuación de Hammett, como se ha definido en el apartado anterior, puede considerarse tan sólo una aproximación, dado que no todas las reacciones

químicas dan lugar a buenas correlaciones con todos los sustituyentes. Ello condujo a definir nuevas constantes con objeto de cubrir aquellos casos en los que las constantes σ y ρ por sí solas no podían explicar por completo la reactividad.

8.1.2.1. Conjugación con el centro de reacción (σ_X^+ y σ_X^-)

Si se representa gráficamente la constante de ionización de diversos fenoles sustituidos en posición *meta* y *para* frente a los correspondientes valores de σ , se observa (Figura 8.3):

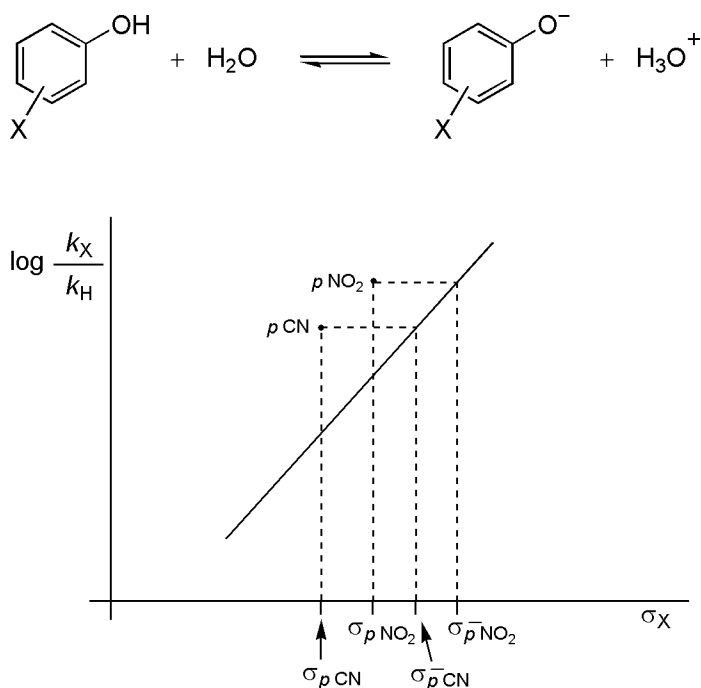


Figura 8.3. Ionización de fenoles frente a valores de σ .

Si bien la mayoría de los sustituyentes dan lugar a una correlación lineal aceptable con los valores de σ , algunos de ellos se desvían claramente de ese comportamiento. Así, por ejemplo, el *p*-CN y el *p*-NO₂, dos grupos fuertemente atrayentes de electrones, quedan por encima de la recta, lo que indica que tanto el *p*-cianofenol como el *p*-nitrofenol son dos ácidos más fuertes de lo que cabría esperar. Ello es debido a la capacidad de los grupos *p*-CN y *p*-NO₂ para estabilizar, por resonancia, la carga negativa que se genera sobre el átomo de oxígeno fenólico tras la ionización (Figura 8.4).

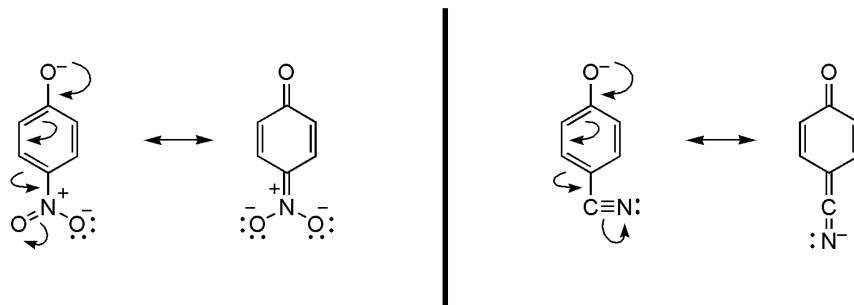


Figura 8.4. Estabilización por resonancia de la carga generada en el ion fenóxido.

Dado que esta estabilización no es posible a partir del anión benzoato, que se toma como referencia en la determinación de las constantes σ , es comprensible la desviación de la linealidad anteriormente indicada. En consecuencia, para los sustituyentes en posición *para* que sean atrayentes de electrones y que puedan establecer una conjugación directa con el centro que experimenta la reacción, deberá utilizarse el parámetro σ^- a fin de corregir dicha desviación.

Para los sustituyentes dadores de electrones en posición *para* se da una situación análoga. En este caso, la reacción que se toma como modelo para cuantificar la conjugación con el centro reactivo es la solvólisis de los cloruros de *terc*-cumilo en acetona-agua, como se indica en la Figura 8.5, donde se muestra la estabilización por resonancia del catión intermedio por parte de un grupo fuertemente dador de electrones, como el *p*-metoxilo. Para estos grupos se emplea la constante σ^+ para corregir las desviaciones observadas.

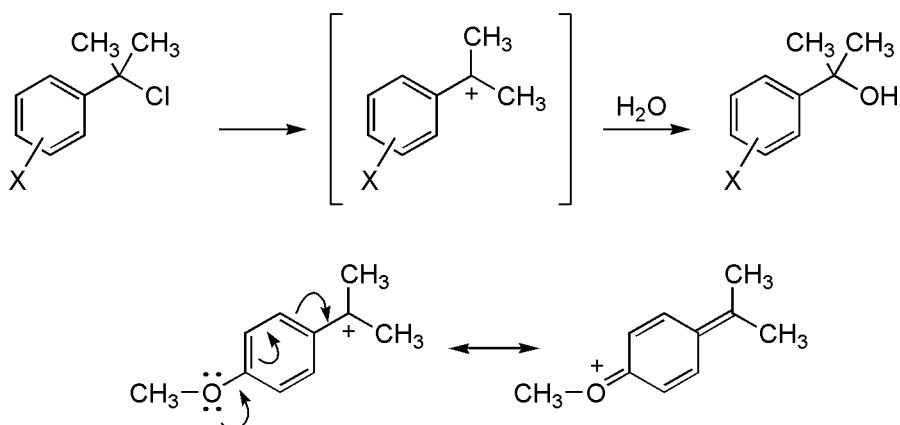


Figura 8.5. Hidrólisis de los cloruros de *terc*-cumilo en acetona-agua.

En la Tabla 8.4 se indican los valores de σ_x^+ y σ_x^- para algunos de los sustituyentes más frecuentes y su comparación con los valores de σ_p .

Tabla 8.4. Valores de σ_X^+ y σ_X^- para algunos sustituyentes representativos.

Sustituyente X	σ_p^-	σ_p	Sustituyente X	σ_p^+	σ_p
NO ₂	1,27	0,78	NMe ₂	-1,70	-0,83
CHO	1,03	0,43	NH ₂	-1,30	-0,66
CN	0,88	0,66	MeO	-0,78	-0,27
COCH ₃	0,84	0,50	CH ₃	-0,31	-0,17
COOEt	0,68	0,45	C ₆ H ₅	-0,18	-0,01

Como ya se indicó al inicio del Apartado 8.1.1, las relaciones lineales de energía libre se definieron para reacciones sobre sistemas aromáticos sustituidos en posición *meta* o *para*. Las reacciones de derivados bencénicos sustituidos en posición *orto*, así como las de sistemas alifáticos, quedaron excluidas por causas diversas, fundamentalmente de carácter estereo, que daban lugar a una desviación de la linealidad. En un intento por extender el margen de aplicación de la ecuación de Hammett a otros sistemas inicialmente no contemplados, se diseñaron una serie de modificaciones, algunas de las cuales se exponen en los apartados siguientes.

8.1.2.2. Sustituyentes sobre sistemas alifáticos: la ecuación de Taft

La necesidad de disponer de descriptores de los efectos electrónicos para sustituyentes sobre sistemas no aromáticos, condujo al desarrollo de los parámetros σ^* , cuyo significado físico es equivalente al descrito en los apartados anteriores para sistemas aromáticos. La definición de estos nuevos parámetros se lleva a cabo a partir de la comparación de las velocidades de hidrólisis en medio básico y en medio ácido de ésteres benzoicos sustituidos. La comparación de las ecuaciones de Hammett para cada uno de dichos sistemas indica una diferencia importante en los valores de ρ (Figura 8.6).

Los estados de transición postulados para la hidrólisis en medio básico y en medio ácido de los ésteres benzoicos (Figura 8.6c) son también válidos para los ésteres alifáticos. Dada la similitud entre ambos estados de transición, cabe suponer que en las diferencias de ρ observadas entre ambos procesos no intervengan factores estéreos, sino que obedezcan tan sólo a los *efectos electrónicos* de los sustituyentes. A la vista de estas consideraciones, la ecuación de Hammett 8.10 refleja *únicamente* los efectos electrónicos del sustituyente R en la hidrólisis de ésteres, tanto aromáticos como alifáticos. Esta es la expresión más usual de la llamada *ecuación de Taft*.

$$\log \left[\frac{k_R}{k_0} \right]_{\text{base}} - \log \left[\frac{k_R}{k_0} \right]_{\text{ácido}} = \rho^* \sigma_R^* \quad (8.10)$$

$$\rho^* = 2,51 - 0,03 = 2,48$$

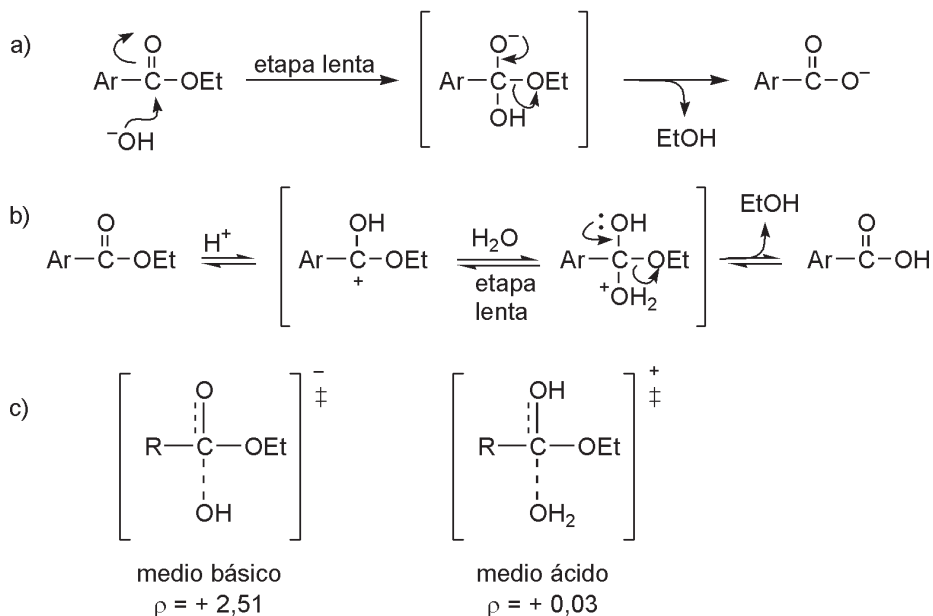


Figura 8.6. Hidrólisis de ésteres benzoicos: a) en medio básico; b) en medio ácido; c) estados de transición para cada proceso.

En la ecuación de Taft se toma como sustituyente de referencia $R = \text{CH}_3$, en vez del átomo de hidrógeno. En consecuencia, $\sigma_{\text{Me}}^* = 0$ por definición. La determinación de las constantes de hidrólisis básica y ácida en ésteres etílicos para $R \neq \text{CH}_3$ y la aplicación de la ecuación 8.10 permite la determinación de σ^* para distintos sustituyentes.

Mediante el empleo de la ecuación 8.11 y los parámetros σ^* previamente determinados para una serie de sustituyentes R , podrá determinarse el parámetro ρ^* para otros procesos.

$$\log \frac{k_R}{k_{\text{Me}}} = \rho^* \sigma_R^* \quad (8.11)$$

8.1.2.3. Parámetros estéreos: E_s y δ

La determinación de los efectos estéreos que ejerce un determinado grupo R puede deducirse de la comparación de las velocidades de hidrólisis en medio ácido de los ésteres RCOOEt y CH_3COOEt , de acuerdo con la ecuación 8.12.

$$\log \left[\frac{k_{\text{RCOOEt}}}{k_{\text{CH}_3\text{COOEt}}} \right]_{\text{ácido}} = E_s \quad (8.12)$$

Como se ha indicado en el apartado anterior, la velocidad de hidrólisis de los ésteres etílicos (RCOOEt) en medio ácido prácticamente no está influenciada por los efectos electrónicos ($\rho = +0,003$). En consecuencia, es lógico suponer que las diferencias que puedan observarse en las velocidades de hidrólisis en medio ácido de distintos ésteres dependan, fundamentalmente, de los efectos estéreos.

El logaritmo de la relación de constantes de hidrólisis recibe el nombre de parámetro estéreo o E_s y es propio para cada sustituyente. En la Tabla 8.5 se indican los valores de E_s para algunos grupos.

Tabla 8.5. Valores de E_s para grupos R.

R en RCOOEt	E_s
H	+1,24
CH ₃	0 (por definición)
Et	-0,07
PhCH ₂	-0,38
(CH ₃) ₃ C	-1,54
Ph ₂ CH	-1,76
Et ₃ C	-3,81

De la observación de la ecuación 8.12 puede deducirse que $E_s = 0$ para el grupo metilo, ya que se toma como referencia. Asimismo, los grupos más voluminosos que el metilo (todos los de la tabla, a excepción del H) tendrán valores de $E_s < 0$ por dar lugar a velocidades de hidrólisis menores que en el caso de $R = \text{CH}_3$. Como es lógico, los sustituyentes menos voluminosos que el metilo (en la tabla, el H) darán lugar a valores de $E_s > 0$. En algunas Tablas de propiedades fisicoquímicas se encuentran valores de E_s que difieren de los indicados en la Tabla 8.5 en $-1,24$. Ello se debe a que se toma $E_s = 0$ para el H, por analogía con otros parámetros (σ , π , $\mathcal{F}$, $\mathcal{R}$) en los que el grupo H también tiene ese valor.

La incorporación de E_s en la ecuación 8.11 conduce a 8.13, lo que obliga a definir el parámetro δ como una medida de la *susceptibilidad de una determinada reacción a los efectos estéreos de los sustituyentes*.

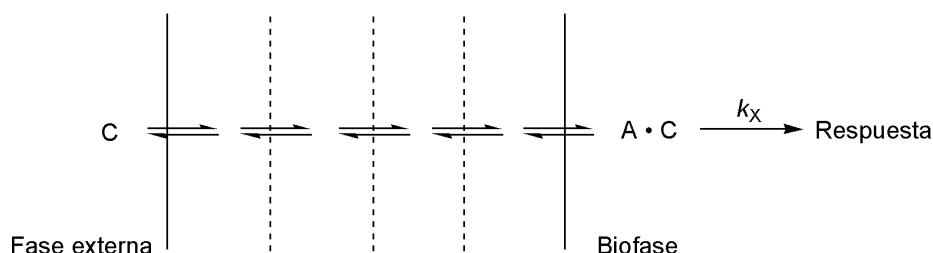
$$\log \frac{k_R}{k_{\text{Me}}} = \rho^* \sigma_R^* + \delta E_s \quad (8.13)$$

8.1.3. Ecuación de Hansch

A mediados de los años sesenta, C. Hansch y T. Fujita publicaron un trabajo que revolucionó las bases del diseño de fármacos. En dicho trabajo, se des-

cribía la deducción y algunas aplicaciones de la ecuación de Hansch, método íntimamente relacionado con el precedente de Hammett.

Una de las primeras suposiciones de Hansch es que, en un sistema biológico dado, alguno de los equilibrios a los que se encuentra sometido el fármaco hasta llegar a la diana biológica (Figura 8.7) será el determinante de la velocidad global con que se produce el efecto farmacológico.



C : concentración del fármaco

A : fracción que alcanza la biofase

k_x : constante de velocidad

$$\text{velocidad de reacción} = \frac{d(\text{respuesta})}{dt} = k_x \cdot A \cdot C \quad (8.14)$$

Figura 8.7. Equilibrios de distribución de un fármaco entre la fase externa y la diana biológica.

La fracción de fármaco que alcanza la diana biológica (A) depende del transporte del fármaco a través de las diferentes barreras lipídicas y podrá relacionarse con la lipofilia o con el coeficiente de reparto (Capítulo 3, Apartado 3.5). Cuando se trata de una serie de fármacos, resulta conveniente definir la aportación que realiza un determinado sustituyente a la variación de lipofilia de la molécula problema con respecto a la molécula base. Para ello, Hansch definió una nueva constante para cada sustituyente, denominada *constante π de Hansch*, definida de acuerdo con la ecuación 8.15.

$$\pi_x = \log \frac{P_x}{P_H} \quad (8.15)$$

siendo P_x y P_H los coeficientes de reparto de las moléculas RX y RH, respectivamente. Normalmente, la determinación de estos parámetros suele llevarse a cabo a partir de derivados bencénicos, de los que puede disponerse de una amplia gama de sustituyentes. En la Tabla 8.6 se indican los valores de π de algunos de los grupos más usuales.

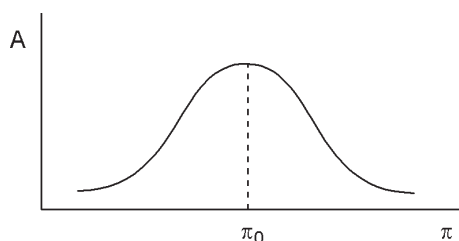
Tabla 8.6. Constantes π de Hansch para algunos sustituyentes representativos.

Sustituyente	$\pi_{\text{arom.}}$	$\pi_{\text{alif.}}$	Sustituyente	$\pi_{\text{arom.}}$	$\pi_{\text{alif.}}$
H	0,00		OC=O(CH ₃)	-0,64	-0,27
Br	0,86	0,60	CN	-0,57	-0,84
Cl	0,71	0,39	CO ₂ ⁻	-4,36	-4,67
F	0,14	0,17	C=O(NH ₂)	-1,49	-1,71
I	1,12	1,00	CH ₃	0,56	0,50
NH ₂	-1,23	-1,19	COCH ₃	-0,55	
NH ₃ ⁺		-4,19	C=O(Et)	0,51	
O ⁻	3,87		C(CH ₃) ₃	1,98	
OH	-0,67	-1,12	C ₆ H ₅	1,96	
OCH ₃	-0,02				

De la observación de la tabla se deduce que los sustituyentes más hidrófilos que el hidrógeno tienen valores de π negativos, mientras que los más lipófilos toman valores positivos. Otra observación importante es que el valor de π para un sustituyente es diferente según se determine a partir del reemplazamiento de un H aromático o alifático.

Como hipótesis de trabajo, Hansch estableció que la fracción de fármaco que alcanza la diana biológica (A) se halla relacionada con las constantes π_x según una curva de Gauss de distribución normal (ecuación 8.16).

$$A = a \cdot e^{-(\pi_x - \pi_0)^2 / b} \quad (8.16)$$



donde π_0 es el valor *promedio* de los distintos π de la serie (no confundir con π_H , cuyo valor es 0, por definición). Por consiguiente, la velocidad del proceso biológico será (ecuación 8.17):

$$\frac{d(\text{respuesta})}{dt} = k_x \cdot a \cdot e^{-(\pi_x - \pi_0)^2 / b} \cdot C \quad (8.17)$$

Puesto que la concentración C se define como la dosis necesaria para conseguir un efecto prefijado en un tiempo predeterminado, el primer término de la ecuación 8.17 pasa a ser constante. Tomando logaritmos, se obtiene la ecuación 8.18.

$$\log (1/C) = -k\pi^2 + k'\pi\pi_0 - k''(\pi_0)^2 + \log k_x + k''' \quad (8.18)$$

El valor de π_0 es una constante para cada serie y, por otra parte, cabe suponer que $\log k_x$ depende de la constante σ_x de Hammett (ecuación 8.9). Si se agrupan las constantes y se sustituye el término en σ , se obtiene la ecuación 8.19.

$$\log (1/C) = k_1\pi - k_2\pi^2 + \rho\sigma + k_4 \quad (8.19)$$

En términos de coeficiente de reparto P , la ecuación 8.19 puede expresarse como:

$$\log (1/C) = k_1 \log P - k_2(\log P)^2 + \rho\sigma + k_4 \quad (8.20)$$

Tanto las ecuaciones 8.19 como 8.20 indican una correlación parabólica entre la actividad farmacológica, expresada como **log(1/C)**, y la lipofilia, expresada por **P**. De acuerdo con la ecuación de la parábola, el signo negativo en el coeficiente cuadrático indica que cabe esperar una lipofilia óptima para la serie de fármacos en estudio, lo que corresponderá con el máximo de la curva. Así, para la ecuación 8.20, el $\log P$ óptimo será $k_1/2k_2$ (Figura 8.8).

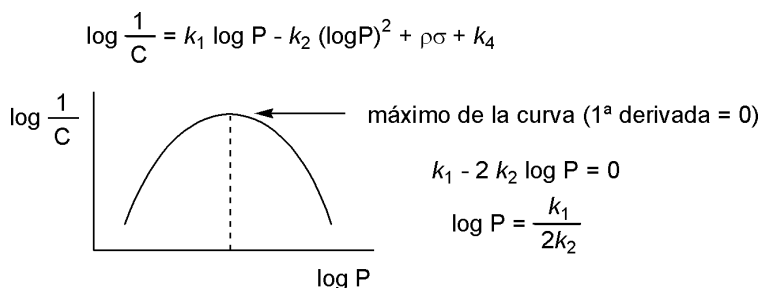


Figura 8.8. Cálculo de la lipofilia óptima para una serie de compuestos.

Este tipo de correlación no siempre es necesario; en ocasiones, las correlaciones lineales en las que se elimina el término cuadrático (ecuación 8.21), conducen a resultados satisfactorios y simplifican considerablemente el cálculo.

$$\log (1/C) = k_1\pi + \rho\sigma + k_4 \quad (8.21)$$

Posteriormente, el propio Hansch completaría las ecuaciones anteriores mediante la incorporación del término E_s , que pondera los efectos estéreos del sustituyente (Apartado 8.1.2.3), con lo que la ecuación de Hansch toma la forma indicada en 8.22.

$$\log (1/C) = -a\pi^2 + b\pi + \rho\sigma + \delta E_s + c \quad (8.22)$$

Las ventajas derivadas de la inclusión de parámetros adicionales en la ecuación de Hansch han de evaluarse con cautela. Desde un punto de vista es-

tadístico, se requieren al menos cinco compuestos para cada parámetro de la ecuación. Por consiguiente, habrá que ponderar en cada caso si una posible mejora en la correlación estadística de la ecuación, como resultado de la introducción de nuevos parámetros, compensa el esfuerzo de la preparación y evaluación de una serie más amplia de compuestos.

8.1.4. Predicción del coeficiente de reparto

Como ya se indicó en el Capítulo 3, el coeficiente de reparto (P) es una propiedad fisicoquímica que se emplea como indicador de la solubilidad en lípidos de un compuesto orgánico. Por otra parte, el coeficiente de reparto, en forma de $\log P$, es también uno de los parámetros considerados en las reglas de Lipinski para la determinación de las «propiedades de fármaco» que cabe esperar para una molécula. Dado el carácter predictivo de estas reglas, resulta esencial disponer de métodos empíricos fiables para el cálculo del coeficiente de reparto a partir de la estructura de un compuesto determinado.

El primer método descrito para el cálculo de $\log P$ fue propuesto por Fujita, Iwasa y Hansch en 1964. Según este método, la relación entre el coeficiente de reparto P y las constantes π de los sustituyentes puede expresarse mediante la ecuación 8.23.

$$\log P(X-R-Y) = \log P(H-R-H) + \pi_X + \pi_Y \quad (8.23)$$

Es importante tener en cuenta que, en este método, *log P no es la suma de valores de π , sino el resultado de la suma de las constantes hidrófobas π a un coeficiente de partición base.*

Un método alternativo es el denominado clogP, debido a Leo (1990). En realidad, se trata de una modificación del denominado método de las fragmentaciones, descrito por Rekker en 1977, en que el $\log P$ se define de acuerdo con la ecuación 8.24:

$$\log P = \sum a_n f_n + \sum b_m F_m \quad (8.24)$$

donde «a» indica el número de veces que aparece el fragmento «f» de tipo «n» y «b» el número de veces que aparece el fragmento «F» de tipo «m». Aunque el principio en el que se basan los métodos de Rekker y de Leo son similares (la molécula se descompone en distintos fragmentos, cada uno de los cuales participa con una contribución específica en la lipofilia global), la cuantificación de los efectos estéreos, electrónicos y de puentes de hidrógeno para los fragmentos es diferente en cada método. En la actualidad, el método de Leo (clogP) es uno de los utilizados habitualmente en las reglas de Lipinski para la predicción de la lipofilia de una molécula. La parametrización de cada fragmento se ha determinado a partir del tratamiento estadístico de una serie de valores experimentales de $\log P$ de una amplia colección de compuestos. Uno de los mé-

todos de parametrización mejor optimizados es el que deriva de un cálculo estadístico, por el método de los mínimos cuadrados, a partir de las contribuciones de 222 fragmentos procedentes de 1.868 moléculas. Este método permite el cálculo de logP con una desviación standard de 0,43 y es aplicable a moléculas que contengan átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, halógeno y fósforo. La presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares eleva la desviación standard a 0,83.

Más recientemente, Moriguchi ha desarrollado un método más simple para el cálculo de log P (denominado mlogP) derivado de un estudio estadístico cuantitativo estructura-logP a partir de 1.230 moléculas con diversos sustituyentes. Los compuestos utilizados como base para el cálculo incluyen sistemas alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, así como diversos fármacos y pesticidas. El modelo predictivo que correlaciona la estructura con el logP por análisis de regresión multilíneal utiliza tan solo 13 parámetros para describir átomos con características hidrofóbicas, hidrofílicas, efectos de proximidad, sistemas insaturados, propiedades anfífilas, así como otras funcionalizaciones más específicas (Tabla 8.7).

Tabla 8.7. Parámetros utilizados en el método de Moriguchi.

Parámetro	Tipo ^{a)}	Descripción
<i>CX</i>	N	Suma del número de carbonos y halógenos multiplicado por C: 1.0, F: 0.5, Cl: 1.0, Br: 1.5, I: 2.0
<i>NO</i>	N	Número total de átomos de N y O
<i>PRX</i>	N	Efecto de proximidad de N/O; X-Y: 2.0, X-A-Y: 1.0 (X, Y: N/O, A: C, S o P) con una corrección (-1) para carboxamida/sulfonamida
<i>UB</i>	N	Número total de enlaces insaturados excepto los de NO ₂
<i>HB</i>	D	Variable muda para la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares como <i>orto</i> -OH y -CO-R, -OH y -NH ₂ , -NH ₂ y -COOH, o 8-OH/NH ₂ en quinolinas, 5 u 8-OH/NH ₂ en quinoxalinas, etc.
<i>POL</i>	N	Número de sustituyentes polares aromáticos (excluyendo Ar-CX ₂ - y Ar-CX=C-, X: C o H)
<i>AMP</i>	N	Propiedad anfótera; α-aminoácido: 1.0, ácido aminobenzoico: 0.5, ácido piridincarboxílico: 0.5
<i>ALK</i>	D	Variable muda para alcano, alqueno, cicloalcano o cicloalqueno (hidrocarburos con 0 ó 1 doble enlace)
<i>RNG</i>	D	Variable muda para la presencia de estructuras cíclicas excepto benceno y sus anillos condensados (aromáticos, heteroaromáticos e hidrocarburos cíclicos)
<i>QN</i>	N	Nitrógeno cuaternario: R ₄ N+: 1.0; N-óxido: 0.5
<i>NO2</i>	N	Número de grupos nitro
<i>NCS</i>	N	Isotiocianato (-N=C=S): 1.0; tiocianato (-S-C≡N): 0.5
<i>BLM</i>	D	Variable muda para la presencia de β-lactama

a) N: variable numérica; D: variable muda.

A partir de esos parámetros puede calcularse por análisis de regresión múltiple, la correspondiente ecuación para el conjunto de los 1.230 compuestos (ecuación 8.25).

$$\begin{aligned} \log P = & 1.244(CX)^{0.6} - 1.017(NO)^{0.9} + 0.406PRX - 0.145(UB)^{0.8} + 0.511HB + 0.286POL - 2.215AMP \quad (8.25) \\ & (t=60.5) \quad (t=58.5) \quad (t=33.8) \quad (t=9.5) \quad (t=5.9) \quad (t=19.6) \quad (t=19.5) \\ & + 0.912ALK - 0.392RNG - 3.684QN + 0.474NO_2 + 1.582NCS + 0.773BLM - 1.041 \\ & (t=9.5) \quad (t=13.1) \quad (t=22.1) \quad (t=10.8) \quad (t=16.4) \quad (t=5.0) \\ n = & 1230, r = 0.952, s = 0.411, F_0(13,1216) = 900.4 \end{aligned}$$

8.1.5. Otros parámetros empleados en la ecuación de Hansch

Uno de los factores que determinan el éxito de la correlación estructura-actividad es la elección adecuada de los parámetros que han de intervenir en la ecuación. En los apartados anteriores hemos descrito tres de los grupos de parámetros más utilizados para los sustituyentes: los que representan efectos electrónicos, los relacionados con efectos hidrófobos y los que cuantifican efectos estéreos.

Prácticamente cualquier magnitud cuantificable que se refiera a propiedades fisicoquímicas relacionadas con la estructura puede emplearse en el análisis QSAR, si bien no siempre los parámetros son los adecuados. La primera condición que han de cumplir todos los parámetros que intervienen en una ecuación polinómica del tipo de la de Hansch es la *máxima ortogonalidad*, es decir, que sean independientes entre sí. En caso contrario, las correlaciones serían buenas, pero no significativas.

8.1.5.1. Constantes $\mathcal{F}$ y $\mathcal{R}$ de Swain y Lupton

Uno de los problemas asociados al empleo de la constante σ deriva del hecho de que esta parametriza tanto los efectos resonantes como los inductivos. Dado que ambos efectos pueden influir de forma distinta sobre la actividad farmacológica, el parámetro σ se ha descompuesto en dos factores, denominados constantes de Swain y Lupton, $\mathcal{F}$, constante de campo («*field constant*») y $\mathcal{R}$, constante de resonancia. En realidad, la constante σ puede representarse como una combinación lineal de ambos factores (ecuación 8.26).

$$\sigma = r\mathcal{R} + f\mathcal{F} \quad (8.26)$$

El parámetro $\mathcal{F}$ se determina a partir del efecto que ejerce sobre la ionización de los ácidos biciclo[2.2.2]octanocarboxílicos un sustituyente X en la posición 4 (Figura 8.9). En este sistema, se considera que el efecto resonante ejercido por X es nulo.

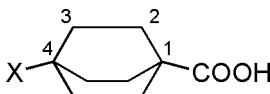


Figura 8.9. Ácidos biciclo[2.2.2]octanocarboxílicos.

A partir de los valores de $\mathcal{F}$ para una serie de sustituyentes, de su relación con σ_p se determina el valor de r que habrá de servir, en la ecuación 8.26, para calcular el parámetro $\mathcal{R}$ de cada uno de los sustituyentes.

Al igual que los valores de σ , las constantes $\mathcal{F}$ y $\mathcal{R}$ son negativas para sustituyentes dadores de electrones y positivas para sustituyentes atrayentes de electrones. En la Tabla 8.8 se indican los valores de estas constantes para algunos sustituyentes.

Tabla 8.8. Constantes de Swain y Lupton.

Sustituyente	$\mathcal{F}$	$\mathcal{R}$	Sustituyente	$\mathcal{F}$	$\mathcal{R}$
H	0,00	0,00	OC=O(CH ₃)	0,41	-0,07
Br	0,44	-0,17	CN	0,51	0,19
Cl	0,41	-0,15	CO ₂ ⁻	-0,15	0,13
F	0,43	-0,34	CF ₃	0,38	0,19
I	0,40	0,19	C=O(NH ₂)	0,24	0,14
NO ₂	0,67	0,16	CH ₃	-0,04	-0,13
NH ₂	0,02	-0,68	CH ₂ OH	0,00	0,00
NH ₃ ⁺	0,94	-0,27	COCH ₃	0,32	0,20
O ⁻	-0,35	-0,27	C=O(Et)	0,33	0,15
OH	0,29	-0,64	C(CH ₃) ₃	-0,07	-0,13
OCH ₃	0,26	-0,51	C ₆ H ₅	0,08	-0,08

8.1.5.2. Refractividad molar y peso molecular

La característica común de estos dos parámetros es que representan una medida indirecta del volumen global del sustituyente. La refractividad molar, generalmente abreviada como **MR** («molar refractivity») es una magnitud físico-química de fácil determinación en el caso de líquidos, ya que se aplica la expresión de Lorentz-Lorentz (ecuación 8.27).

$$MR = \frac{PM(n^2 - 1)}{d(n^2 + 2)} \quad (8.27)$$

PM: peso molecular
n: índice de refracción
d: densidad

De una manera aproximada, el parámetro **MR** es proporcional al tamaño de la molécula o grupo considerado. En la Tabla 8.9 se indican los valores de **MR** para algunos sustituyentes. Sin embargo, su empleo en los análisis de regresión múltiple debe hacerse con precaución, ya que se ha demostrado que el parámetro **MR** contiene un componente electrónico relacionado con la polarizabilidad. Puesto que no se trata de un parámetro estereo puro, podría ser poco ortogonal con los parámetros electrónicos empleados en la ecuación.

Tabla 8.9. Valores de MR para algunos sustituyentes.

Sustituyente	MR	Sustituyente	MR
H	1,03	CO ₂ ⁻	6,05
Br	8,88	CHO	6,88
Cl	6,03	CO ₂ H	6,93
F	0,92	CF ₃	5,02
I	13,94	C=O(NH ₂)	9,81
NH ₂	5,42	CH ₃	5,65
OH	2,85	CH ₂ OH	7,19
OCH ₃	7,87	COCH ₃	11,18
OC=O(CH ₃)	12,47	C=O(OCH ₃)	12,87
CN	6,33	C(CH ₃) ₃	19,62
		C ₆ H ₅	25,36

8.1.5.3. Radios de van der Waals y parámetros de Verloop

El radio de van der Waals (r_{vdw}) está linealmente relacionado con la constante E_s de Taft, según la ecuación:

$$E_s = -1,839 r_{\text{vdw}} + 3,484 \quad (r = 0,997) \quad (8.28)$$

Aunque el propio radio de van der Waals de un sustituyente puede emplearse como parámetro estereo en la ecuación de Hansch, dado que no todos los sustituyentes son esféricos, se han desarrollado numerosas variantes que consideran las dimensiones del sustituyente individualmente. Uno de los sistemas más conocidos es el de Verloop. Verloop desarrolló, a mediados de los años setenta, un nuevo tipo de constantes, calculadas mediante el programa Sterimol®, a partir de las dimensiones de un modelo molecular de tipo CPK. El programa determina seis parámetros para cada sustituyente en su conformación más estable: la longitud (L), la anchura mínima (B_1), otras tres anchuras (B_2 , B_3 y B_4), perpendiculares entre sí y con B_1 y la anchura máxima B_5 (Figura 8.10).

Los valores L , B_1 y B_5 suelen ser los más empleados en análisis de correlación (Tabla 8.10).

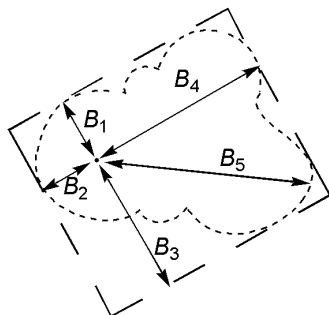


Figura 8.10. Parámetros Sterimol® para el grupo metoxilo (L es perpendicular al plano y no se indica).

Tabla 8.10. Valores de Verloop para algunos sustituyentes.

Sustituyente	L	B_1	B_5	Sustituyente	L	B_1	B_5
H	2,06	1,00	1,00	CHO	3,53	1,60	2,36
F	2,65	1,35	1,35	CH ₂ OH	3,97	1,52	2,70
Cl	3,52	1,80	1,80	COCH ₃	4,06	1,60	3,13
Br	3,82	1,95	1,95	CO ₂ H	3,91	1,60	2,66
I	4,23	2,15	2,15	COOCH ₃	4,73	1,64	3,36
NO ₂	3,44	1,70	2,44	NH ₂	2,78	1,35	1,97
CH ₃	2,87	1,52	2,04	NHCOCH ₃	5,09	1,35	3,61
CF ₃	3,30	1,99	2,61	OH	2,74	1,35	1,93
CN	4,23	1,60	1,60	OCH ₃	3,98	1,35	3,07

8.1.5.4. Parámetros mecanocuánticos

Un tipo de parámetros indicativos del carácter electrónico de cada porción de un compuesto son los obtenidos mediante el cálculo de las *densidades de carga* localizadas en cada átomo. Se trata de parámetros directamente representativos de una magnitud física y, por tanto, mucho más adecuados para la interpretación posterior en términos de enlace químico de las relaciones estructura-actividad obtenidas. El inconveniente principal que presenta este tipo de parámetros en su empleo en QSAR es el elevado número de ellos que se requiere. Una molécula sencilla puede tener entre 30 y 40 átomos y, si pretendemos establecer una relación entre su densidad de carga y la actividad de la serie, serán precisos unos 200 compuestos para que sea significativa ya que se requieren al menos 5 compuestos por cada parámetro que se introduzca en la ecuación.

8.1.6. Valor predictivo de la ecuación de Hansch

El objetivo último de la ecuación de Hansch es alcanzar una correlación estadísticamente significativa entre ciertos parámetros fisicoquímicos de una fa-

milia de compuestos y su actividad biológica. Con la ecuación así obtenida, podrá *predecirse* la estructura de nuevos compuestos de una misma familia para los que cabrá esperar una actividad óptima. Como es lógico, esta aproximación permite dirigir la síntesis hacia aquellos análogos previsiblemente más interesantes, con el consiguiente ahorro de tiempo y dinero.

El desarrollo práctico de una ecuación de Hansch se rige por una serie de criterios:

a) Selección de las variables independientes: En los apartados anteriores se han descrito algunas de las variables más empleadas en la ecuación de Hansch. Como norma general, la condición más importante que deben cumplir las variables escogidas es que sean ortogonales (independientes entre sí).

b) Justificación de la elección de variables independientes: Cada término de la ecuación se ha de validar estadísticamente, si bien pueden construirse ecuaciones de Hansch con todas las combinaciones posibles de las variables seleccionadas.

c) Principio de parsimonia: A igualdad de significación estadística, se elige el modelo más simple; en general, se considera como modelo más simple aquél que contiene menor número de variables o bien las variables de más fácil determinación.

d) El número de compuestos necesarios para definir una ecuación de Hansch está en función del número de variables que se pretendan introducir en la ecuación. Se acepta, como norma general, que por cada variable son necesarios 5 o 6 compuestos.

e) La mejor correlación ha de poder racionalizarse sobre la base de principios fisicoquímicos bien establecidos.

Las ecuaciones de Hansch que se encuentran descritas en la literatura son el resultado de la aplicación del método conocido como *análisis de regresión multilíneal* mediante el método de los mínimos cuadrados y su valoración estadística. Sin pretender entrar en el detalle matemático de este método, existen tres estrategias generales para realizar el análisis de regresión multilíneal:

a) Por pasos: se empieza por la variable con mejor coeficiente de correlación y se van añadiendo una a una nuevas variables independientes hasta que ya no haya otra significativa.

b) Eliminación hacia atrás: se hace una correlación con todas las variables y se elimina la menos significativa. Se repite el proceso sucesivamente hasta alcanzar la mejor ecuación.

c) Búsqueda sistemática: se fija el número de variables de la ecuación y se prueban todas las combinaciones de variables posibles, eligiendo las que conduzcan a la mejor ecuación.

8.1.7. Alcance y limitaciones del método de Hansch

El método de Hansch, cuyas líneas generales se han descrito en los apartados anteriores, presenta una serie de ventajas que lo han hecho enormemente útil en el diseño de fármacos. Entre ellas, cabe citar las siguientes:

- a) El uso de descriptores o parámetros de los sustituyentes, permite que los datos obtenidos a partir de sistemas químicos orgánicos sencillos puedan utilizarse para la predicción de la actividad biológica de sistemas más complejos.
- b) Las predicciones son cuantitativas, dentro de los límites estadísticos.
- c) El método es económico y fácil de utilizar.
- d) Las conclusiones obtenidas en el análisis pueden aplicarse a sustituyentes no incluidos en un análisis particular.

Sin embargo, el método no está exento de limitaciones. Algunas de las cuales son:

- a) La necesidad de disponer, para cada sustituyente, de los valores de los parámetros elegidos para la ecuación.
- b) Se ha de incluir un número relativamente elevado de compuestos (5 o 6 por parámetro) para que las ecuaciones resultantes sean estadísticamente significativas.
- c) Los resultados deducidos a partir de moléculas pequeñas pueden resultar modelos imperfectos de los sistemas biológicos.

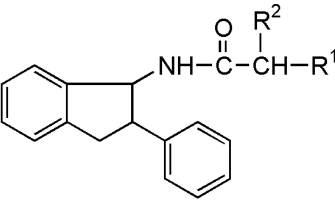
8.2. MODELO DE FREE-WILSON

Casi al mismo tiempo en que Hansch introdujo el método extratermodinámico, Free y Wilson publicaron un procedimiento QSAR basado en principios distintos. La hipótesis de trabajo consiste en atribuir la actividad biológica de un compuesto a su estructura. Así, el núcleo básico será responsable de una parte de la actividad, que vendrá modulada por la contribución a la actividad de cada sustituyente.

Un ejemplo de la aplicación de este método lo encontramos en los estudios de toxicidad de los derivados del 2-fenil-1-aminoindano indicados en la Figura 8.11.

A partir de los datos indicados, resulta sencillo calcular la contribución de cada sustituyente a la toxicidad. Así:

$$\begin{aligned} \text{contribución de H en posición R}^2: & 1,70 - 1,47 = +0,23 \\ \text{contribución de CH}_3 \text{ en posición R}^2: & 1,24 - 1,47 = -0,23 \\ \text{contribución de N(CH}_3)_2 \text{ en posición R}^1: & 1,89 - 1,47 = +0,42 \\ \text{contribución de N(Et)}_2 \text{ en posición R}^1: & 1,05 - 1,47 = -0,42 \end{aligned}$$



R ¹ \ R ²	H	CH ₃	promedio
NMe ₂	2,13	1,64	1,89
NEt ₂	1,28	0,85	1,05
promedio	1,70	1,24	1,47

Figura 8.11. Toxicidad (DL₅₀) de derivados del 2-fenil-1-aminoindano.

Puede escribirse, por tanto, una ecuación general del tipo:

$$A = \mu + \sum a_{ij} X_{ij} \quad (8.29)$$

en la que **A** representa la actividad biológica, μ es la actividad del núcleo básico, X_{ij} es la contribución del grupo **i** en posición **j** y a_{ij} es un término binario que indica la presencia ($a = 1$) o la ausencia ($a = 0$) de dicho sustituyente en esa posición (una variable indicador). Tal como se ha descrito este método, hay que asumir una serie de «condiciones de simetría». Se entienden como tales las ecuaciones que resultan de considerar que la suma de las contribuciones de todos los grupos posibles en todos los compuestos de la serie para una posición determinada del núcleo básico es nula. Así, en el ejemplo anterior las contribuciones de los grupos dimetilamino y dietilamino se anulan en la serie de cuatro compuestos. Estas ecuaciones, junto con la 8.27, forman un sistema del que se determinan μ y **X** para cada grupo y posición.

Una modificación posterior, desarrollada por Fujita y Ban, permitió simplificar el método. La modificación consiste en sustituir μ por la actividad del compuesto sin sustituyentes, lo que evita el uso de las condiciones de simetría.

La principal utilidad del modelo de Free-Wilson radica en que permite estudiar series de compuestos de una cierta variabilidad estructural, ya que los sustituyentes no están en las mismas posiciones a lo largo de la serie. El número mínimo de compuestos que se requiere para el estudio es de un compuesto de referencia y uno por cada uno de los sustituyentes distintos de los presentes en la serie.

En comparación con el método de Hansch, en el método de Free-Wilson no se requiere el conocimiento de los valores de las propiedades físicas de los sustituyentes que intervienen en el estudio. En contrapartida, uno de los inconvenientes

nientes del método es la imposibilidad de predecir la actividad para compuestos con sustituyentes distintos, o en posiciones diferentes, de los empleados en la serie.

8.3. MÉTODOS SEMICUANTITATIVOS PARA EL DISEÑO DE SERIES DE FÁRMACOS

En ocasiones, los compuestos que constituyen una determinada serie pueden resultar difíciles de sintetizar como para plantear la preparación de un número elevado de ellos. En estos casos, si los ensayos farmacológicos son poco costosos en comparación con la síntesis, se han desarrollado métodos que permiten llevar a cabo la construcción de una serie de compuestos de forma prácticamente simultánea a los ensayos farmacológicos. De este modo, pueden elegirse los componentes de la serie de una manera más racional. Uno de los métodos supone la utilización de los llamados *árboles de decisión de Topliss*, empleados para la optimización de sustituyentes sobre sistemas alifáticos o aromáticos (Figura 8.12).

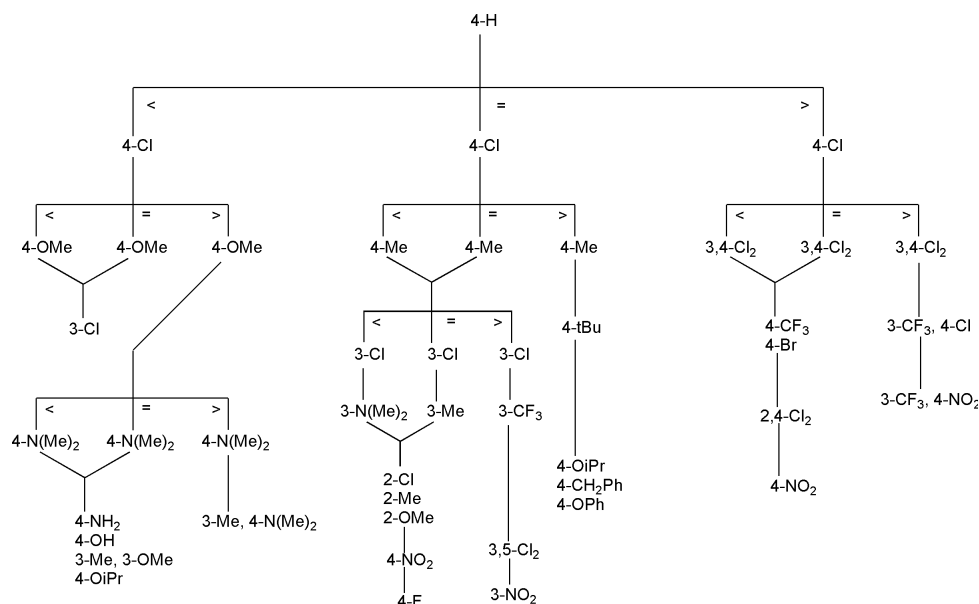


Figura 8.12. Árbol de decisión de Topliss para sustituyentes sobre un sistema aromático: <, menos activo que el compuesto predecesor; >, más activo; = igual de activo.

En el caso de sistemas aromáticos, el procedimiento se inicia con la síntesis de dos compuestos de la serie: el que tiene un grupo fenilo no sustituido y el que tiene un átomo de cloro en posición *para* del anillo. El primer paso consiste

en la evaluación y comparación de la actividad de ambos y se prosigue en el árbol según sea su relación de actividades. El proceso se repite tantas veces como sea necesario hasta alcanzar el análogo más activo de la serie.

Otro de los métodos que se han utilizado para el diseño de una serie representativa de fármacos, en esta ocasión previa a la obtención de cualquier resultado farmacológico, consiste en la utilización de los llamados *diagramas de Craig*. Se trata de representaciones bidimensionales en las que se enfrentan dos propiedades concretas de los sustituyentes. En el ejemplo indicado en la Figura 8.13 se representan los valores de σ de Hammett de una serie de sustituyentes frente a los correspondientes valores de π de Hansch. La partición en cuadrantes del espacio así definido permite la elección de sustituyentes sustancialmente distintos entre sí a la hora de diseñar una serie. Por ejemplo, si se quieren diseñar cuatro análogos de un determinado compuesto base, se escogería un sustituyente de cada cuadrante.

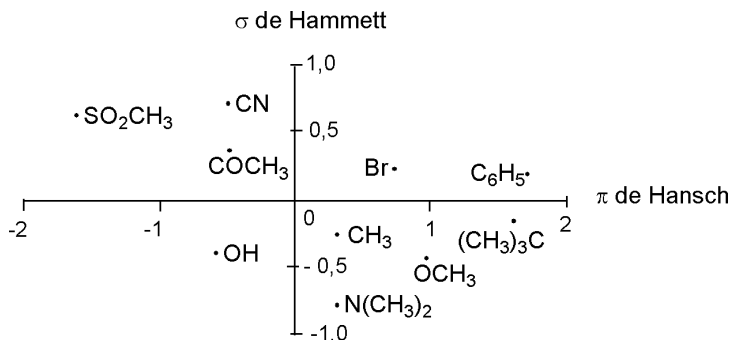


Figura 8.13. Diagrama de Craig de σ frente a π .

Nuevas tecnologías en el diseño de fármacos

Con el fin de incrementar la probabilidad de éxito en la búsqueda de nuevos compuestos con actividad farmacológica se han desarrollado diversas estrategias. En el Capítulo 6 ya se mencionó la química combinatoria por su capacidad para permitir la síntesis simultánea de un número importante de moléculas, reduciendo así el tiempo necesario para su obtención y aumentando la probabilidad de conseguir un compuesto activo. Otra de las estrategias consiste en dirigir los esfuerzos hacia moléculas concretas con una elevada probabilidad de que resulten activas. Esta consideración se basa en el conocimiento de la estructura tridimensional, tanto de las moléculas candidatas a nuevo fármaco como de la diana biológica sobre la que se prevé que actúen. Es en este contexto en el que el desarrollo de la química computacional ha permitido el avance de diversas técnicas utilizadas en el denominado diseño de fármacos asistido por ordenador (CADD, del inglés «*Computer Assisted Drug Design*»). El presente capítulo pretende ser una somera introducción a algunas de dichas técnicas.

9.1. MODELIZACIÓN MOLECULAR

En el término genérico *modelado* o *modelización molecular* se incluyen todas aquellas técnicas computacionales que tienen como finalidad el estudio estructural tridimensional de las moléculas. Los programas de modelado molecular permiten simular su estructura y calcular la estabilidad (absoluta o relativa) de los distintos conformeros posibles para las mismas. Además, dependiendo del tipo de programa utilizado, se pueden calcular diversas propiedades fisicoquímicas, entre ellas el momento dipolar global de la molécula, el calor de formación, el pK_a , el coeficiente de reparto, así como propiedades di-

rectamente relacionadas con la estructura tridimensional, como la densidad electrónica en diversos puntos del espacio, propiedad que resulta de gran interés en el estudio de la interacción ligando-diana terapéutica. Finalmente, los programas de modelado molecular permiten visualizar y manipular la representación obtenida para la molécula en cuestión (Figura 9.1).

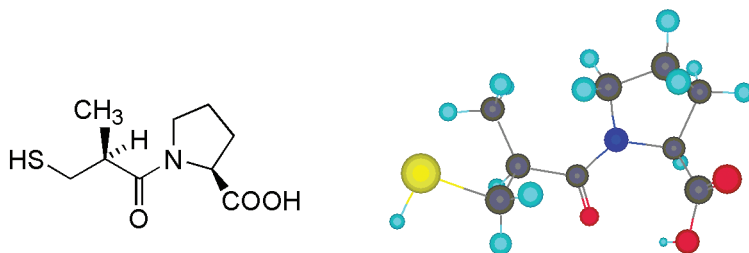


Figura 9.1. Fórmula bidimensional del captopril y su estructura tridimensional.

Los métodos de modelado molecular se clasifican en dos categorías según el principio físico en que se basan: la mecánica molecular o bien la mecánica cuántica.

9.1.1. Mecánica molecular

Se denomina mecánica a la parte de la física que estudia el movimiento de los cuerpos. La mecánica molecular considera las moléculas constituidas por partículas de masa concreta, los átomos, unidas por fuerzas elásticas, los enlaces. En este escenario, los átomos se encuentran sometidos a un campo de fuerzas que origina una energía potencial respecto a un hipotético estado libre de tensión. El sistema tiende en su conjunto a un estado de energía mínima.

Este potencial, resultante de la contribución de los distintos potenciales parciales atribuibles a la tensión de enlace, a ángulos y torsiones de los mismos, a interacciones de van der Waals, electrostáticas y de puentes de hidrógeno, permite asignar un valor de energía para cada conformación de la molécula estudiada (ecuación 9.1). Aunque este valor no tiene un sentido físico real, sí que resulta de utilidad su comparación en la determinación de las conformaciones de mínima energía para una determinada molécula. Los métodos más conocidos basados en este principio son los denominados MM2/MM3, utilizable para moléculas pequeñas y AMBER, más adecuado para proteínas y ácidos nucleicos.

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{enlaces}} + E_{\text{ángulos}} + E_{\text{diedros}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{elect}} + E_{\text{pdH}} \quad (9.1)$$

A pesar de la comentada carencia de sentido físico, la mecánica molecular resulta de suma utilidad a la hora de modelizar moléculas de un tamaño consi-

derable dado que requiere mucho menor tiempo de procesamiento y cálculo que los métodos basados en la mecánica cuántica. Por otra parte, resultan ser la única opción cuando se pretende modelizar proteínas.

9.1.2. Mecánica cuántica

La mecánica cuántica es la parte de la física que estudia las partículas subatómicas. Magnitudes como la energía, continuas a escala macroscópica, resultan cuantificadas a escala microscópica. Este es el caso de los núcleos atómicos y de los electrones; en este caso, la descripción completa del sistema constituido por una molécula y la energía asociada a esta vienen determinados por la ecuación de Schrödinger (ecuación 9.2).

$$H\Psi = E\Psi \quad (9.2)$$

En la práctica, su solución resulta muy compleja. Para facilitarla suelen considerarse algunas aproximaciones. Así, la ecuación de Schrödinger suele separarse en dos términos, uno dependiente de los electrones y otro de los núcleos. Dado que el movimiento de los electrones es más importante que el de los núcleos, este último se desprecia y, por tanto, el término de la función asociada a los núcleos pasa a ser únicamente dependiente de las coordenadas de cada uno de ellos (aproximación de Born-Oppenheimer). A su vez, la función correspondiente al conjunto de los electrones de la molécula se considera combinación lineal de las funciones individuales para cada electrón. Es decir, se considera que cada electrón en un orbital molecular se mueve en un campo promedio de todos los orbitales atómicos. Uno de los factores que más afectan a la fiabilidad de los resultados es la manera en que se eligen las funciones que describen la distribución de electrones en el espacio. En este sentido, pueden utilizarse los orbitales de Slater (Slater Type Orbitals, STO), de los que existe una función para cada orbital atómico del que supone una buena descripción. Sin embargo, el cálculo es difícil. Por este motivo se utiliza como aproximación a cada función orbital una combinación de funciones gaussianas. Entre las funciones más utilizadas para la descripción de los orbitales se encuentran las funciones de Slater simuladas por tres gaussianas (STO-3G). Además, se puede representar la distribución electrónica individual en un orbital molecular como combinación lineal de orbitales atómicos (*Linear Combination of Atomic Orbitals*, LCAO).

Aún a pesar de estas aproximaciones, el principal problema para la resolución del sistema estriba en el elevado número de integrales correspondientes a uno o dos electrones que deben resolverse, valor que se hace inalcanzable para moléculas de elevado tamaño y, por tanto, con muchos electrones. A este nivel podemos diferenciar dos tipos de métodos cualitativamente distintos. Por una parte, los denominados métodos *ab initio*, en los que se calculan todas las integrales de uno y dos electrones. Esto impone una restricción obvia al tamaño de las moléculas estudiadas. Sin embargo, con el rapidísimo avance que

experimenta la capacidad de cálculo de los ordenadores en nuestros días, cada vez son mayores las moléculas que pueden estudiarse con estos métodos. Uno de los programas basados en procedimientos *ab initio* es el denominado GAUSSIAN.

A diferencia de los anteriores, los *métodos semiempíricos* se caracterizan por incluir explícitamente sólo los electrones de valencia. Algunas de las integrales se desprecian, otras se aproximan utilizando parámetros que compensan las simplificaciones realizadas y tienden a hacer el resultado lo más próximo posible al experimental. Existen muchos métodos de este tipo que difieren principalmente en las simplificaciones que se llevan a cabo y en la forma de resolver las integrales que se consideran. Algunos de los más utilizados son los métodos MINDO/3, MNDO, AM1 o PM3.

Además de la determinación de la geometría, los métodos basados en la mecánica cuántica permiten hacer estimaciones sobre diversas propiedades físicoquímicas de las moléculas. Para el estudio de las relaciones estructura-actividad resultan de particular importancia las propiedades electrostáticas, como pueden ser la distribución de densidad electrónica, el momento dipolar y los potenciales electrostáticos moleculares (PEM). No obstante, debe tenerse en cuenta que es una técnica no experimental en la que la exactitud y la calidad de los resultados depende de la cantidad de información experimental implementada en el método de cálculo utilizado.

9.2. DIFRACCIÓN DE RAYOS X Y RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

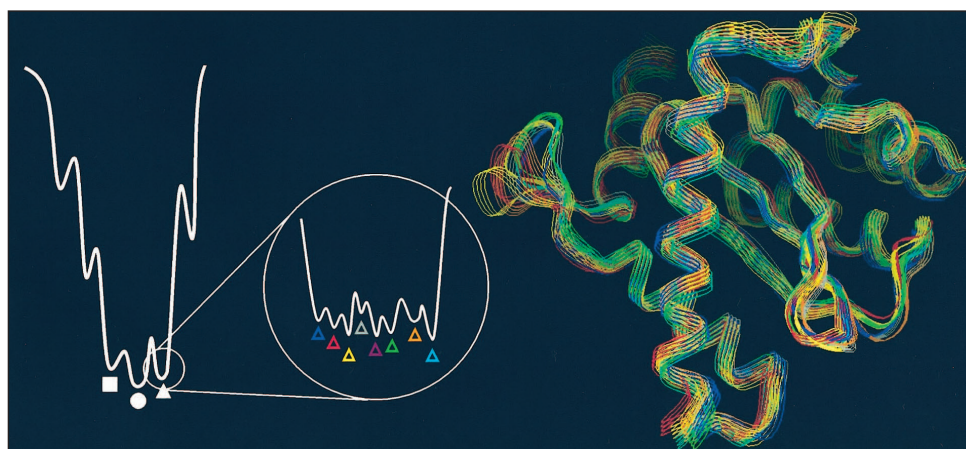
Otra de las maneras de conocer la estructura tridimensional tanto de ligandos como de dianas terapéuticas, principalmente proteínas, es el estudio de *difracción de rayos X* de sus cristales. La estructura tridimensional que se determina en estas condiciones es la existente en estado sólido, estabilizada en la malla cristalina por interacción con varias moléculas idénticas.

Para moléculas de pequeñas dimensiones y de elevada flexibilidad conformacional, la estructura así determinada no tiene por qué coincidir con la existente en disolución y tampoco con la conformación activa sobre la diana terapéutica. Por este motivo, la información obtenida del estudio de difracción de rayos X tiene una importancia relativa. Por el contrario, la técnica tiene un papel fundamental en la determinación de la estructura tridimensional de proteínas, hasta el punto de ser considerada la técnica de elección, siempre y cuando sea posible obtener cristales a partir de la proteína en cuestión.

Este método permite, además, la determinación del centro de unión del ligando, que, en el caso de enzimas, corresponde al centro activo. Para ello, pueden utilizarse dos estrategias. Por una parte, los cristales del enzima se ponen en

contacto con una disolución del ligando (en general un inhibidor del mismo) de forma que este difunda en la estructura cristalina hasta ocupar el centro activo. Si ello no es posible, se procede a realizar una co-cristalización de las dos especies. Una vez conseguido un cristal del complejo constituido por las dos especies y descartada la posibilidad de que se trate de un cristal mixto, se lleva a cabo un nuevo estudio de difracción de rayos X que permite no sólo localizar el centro activo de la enzima, sino también determinar los posibles puntos de interacción entre ambas especies, en función de su proximidad en el espacio. Sin embargo, la información que puede obtenerse a partir de la difracción de rayos X de una estructura cristalina no tiene en cuenta los aspectos dinámicos de la interacción ligando-receptor, que justifican la teoría de la adaptación inducida (Capítulo 4). Con objeto de predecir el fenómeno de la flexibilidad conformacional de las proteínas en los estudios de modelización molecular, se han desarrollado diversos métodos de cálculo («*soft docking*», «*conformational sampling*», «*subensemble generation*», entre otros) que, a partir de los datos de rayos X, permiten un estudio dinámico de las proteínas y de su interacción con posibles ligandos. En la Figura 9.2 se muestran, a modo de ejemplo, algunos de los estados conformacionales de mínima energía correspondientes a la integrasa del virus HIV1. Puede observarse la presencia de distintos mínimos locales, en los que cada uno de ellos está descrito por un subconjunto de conformaciones («submínimos») relacionados con las distintas orientaciones de las cadenas laterales de los aminoácidos proteicos.

Otra de las técnicas que permite el estudio de la estructura tridimensional de proteínas, en este caso en disolución, es la resonancia magnética nuclear. La técnica resulta particularmente útil en aquellos casos en los que no se consigue



Fuente: *Molecular Pharmacology*, 2000, 57, 213-218.

Figura 9.2. Estudio dinámico de la integrasa del HIV1. Cada mínimo local está constituido por un subconjunto de conformaciones de mínima energía. Tomada de: Carlson HA, McCammon JA. Accommodating protein flexibility in computational drug design 1,2. *Molecular Pharmacology*, 2000, 57, 213-218.

la formación de cristales adecuados a partir de la proteína objeto de estudio. La accesibilidad a instrumentos de campo magnético cada vez mayor, junto con el desarrollo de experimentos multidimensionales que permiten el estudio de la proximidad de grupos en el espacio basándose en el efecto nuclear Overhauser (efecto nOe), y las técnicas de eliminación de las señales correspondientes a los disolventes, en particular el agua, permiten la determinación de estructuras tridimensionales de proteínas en disolución, así como de sus complejos con diversos ligandos.

Mediante el empleo de estas técnicas se han estudiado multitud de macromoléculas, cuyas estructuras tridimensionales se encuentran depositadas en el Brookhaven Protein Data Bank (PDB, <http://www.rcsb.org/pdb/>) que cuenta en la actualidad con más de 20.000 entradas. Esta información se utiliza para el diseño de ligandos, bien sea por estudio de la complementariedad entre el posible ligando y el centro activo de la proteína mediante técnicas de modelización molecular, o bien utilizando programas que permiten generar ligandos a partir de las características del centro activo de la enzima en cuestión. En los programas de modelado molecular pueden introducirse únicamente las coordenadas de los átomos constituyentes del centro activo de la proteína en estudio, sin necesidad de considerar la estructura completa de la molécula, lo que permite un importante ahorro en capacidad de cálculo. En otras ocasiones, se utilizan programas, como el denominado LUDI, en los que, a partir de la estructura tridimensional de la proteína, se identifican los grupos funcionales y las áreas hidrófobas en el entorno de la zona de interacción previamente definida (Figura 9.3). Una vez

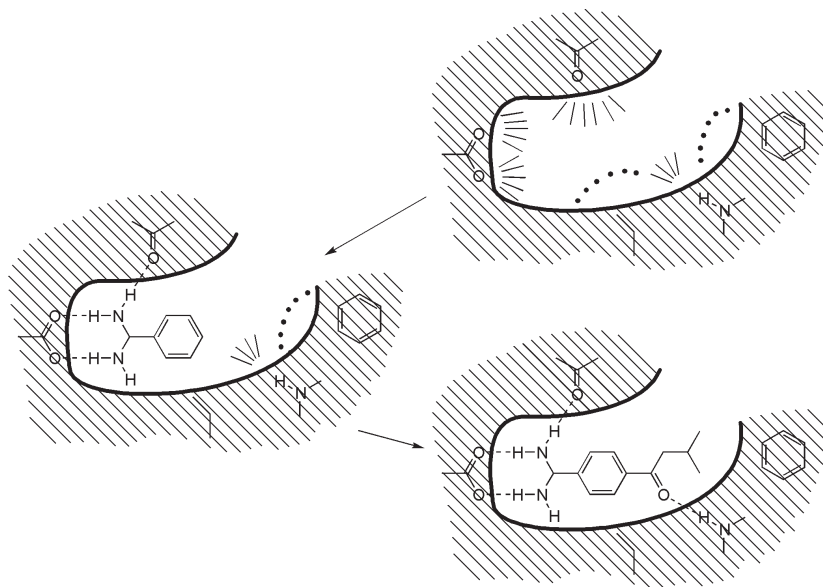


Figura 9.3. Concepto del programa LUDI para el diseño *de novo* de inhibidores enzimáticos.

localizados los distintos grupos, el programa selecciona en una base de datos, los ligandos más adecuados para la interacción con la zona de estudio. Se obtienen así las denominadas «bibliotecas virtuales». Esta aproximación constituye lo que ha dado en denominarse diseño *de novo* de principios activos.

La cristalización de proteínas y sus ligandos ha permitido en ocasiones determinar con exactitud la orientación relativa de las moléculas implicadas en la interacción centro activo/ligando. Así, el metotrexato, un inhibidor del enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) (Capítulo 26) se diseñó a partir del sustrato natural de la enzima, el ácido dihidrofólico (Figura 9.4). A primera vista, ambas moléculas son muy similares pero al realizar el estudio por rayos X de los complejos enzima/sustrato y enzima/inhibidor, se pudo descubrir que la orientación de ambas moléculas en el centro activo de la enzima es distinta debido a diferencias en el grado de ionización y en la distribución de grupos dadores y aceptores de electrones que resulta de este.

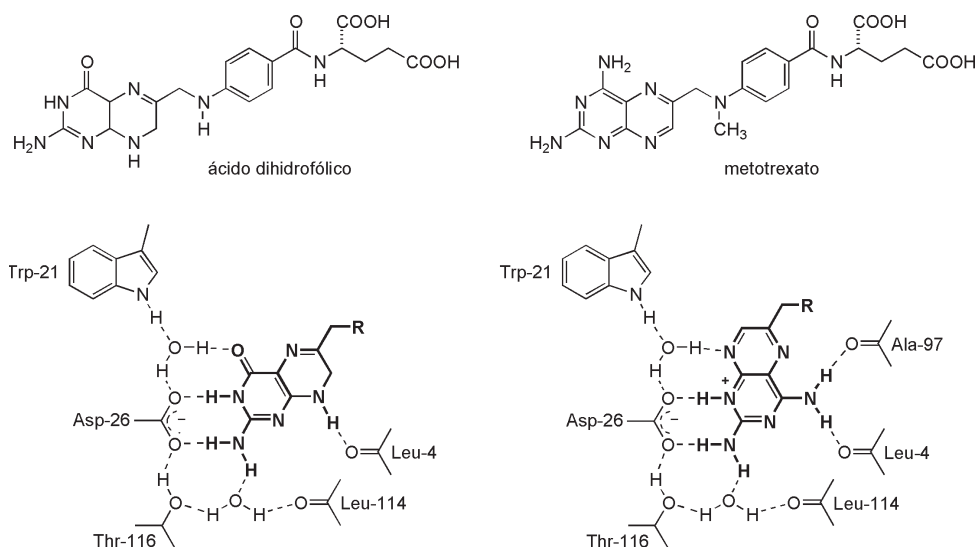


Figura 9.4. Asociación del ácido dihidrofólico y del metotrexato con la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR).

Por otra parte, el estudio de los cristales de los complejos proteína/ligando permite explicar el fracaso en la aplicación de métodos convencionales de QSAR (incluso 3D-QSAR; ver Apartado 9.3) en la optimización de determinadas estructuras. Así, al utilizar este tipo de métodos se asume implícitamente que todos los compuestos que van a constituir la serie a estudiar se unen del mismo modo, con la misma orientación, a la proteína que constituye la diana terapéutica. Sin embargo, en algunos casos esta asunción no es correcta. En un estudio acerca de las relaciones estructura-actividad de diversos inhibidores de la purina-nucleósido fosforilasa, estrechamente relacionados entre sí desde el

punto de vista estructural, se llevaron a cabo las siguientes observaciones (Figura 9.5). Por una parte, la sustitución del átomo de nitrógeno de la posición 9 del sistema de purina por un átomo de carbono (**a**), o bien la introducción de un grupo amino adicional sobre la posición 8 del mismo (**b**), producían un considerable incremento de la potencia de inhibición respecto a la del compuesto que no poseía estos grupos (**c**). Sin embargo, la introducción de ambas modificaciones en la misma molécula (**d**), condujo a un compuesto que, inesperadamente, resultaba mucho menos activo que los dos anteriores (**a** y **b**). Por difracción de rayos X logró determinarse que el compuesto **d** no se unía al centro activo del enzima de la misma manera que lo hacía **c** o **b**, ya que el átomo de nitrógeno de la posición 7 de **d** no se comporta como grupo dador de electrones sino como aceptor y, en este caso, la presencia del grupo amino en posición 8 no contribuye a reforzar la interacción con el centro activo del enzima sino al contrario, ya que se sitúa próximo en el espacio al grupo metilo lipófilo del residuo de treonina. Naturalmente, esta interpretación sólo pudo llevarse a cabo tras el estudio de los complejos de los distintos ligandos con la enzima.

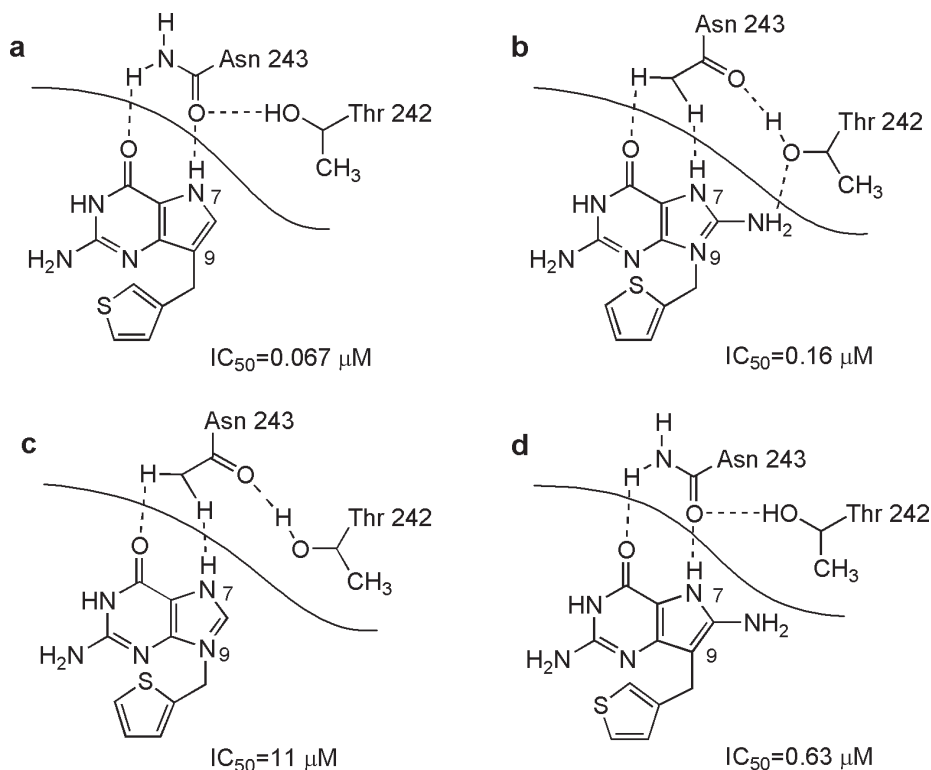


Figura 9.5. Interacción de los inhibidores de la purina-nucleósido fosforilasa con el centro activo de la enzima.

9.3. RELACIONES CUANTITATIVAS ESTRUCTURA-ACTIVIDAD TRIDIMENSIONALES (3D-QSAR)

Los métodos de diseño racional de nuevos fármacos comentados hasta el momento se aplican al denominado *diseño directo*, en el cual se puede disponer de la estructura tridimensional de la molécula receptora así como de determinados compuestos provistos de la actividad deseada. No obstante, en numerosas ocasiones no es posible conocer la estructura tridimensional de la molécula que actúa como diana biológica para una determinada acción. Incluso a veces ni tan solo es posible identificar cuál es esta diana biológica y sólo se dispone de algunos compuestos provistos de la actividad requerida. En estos casos, se aborda el llamado *diseño indirecto*. Esta estrategia se orienta a determinar el farmacóforo de las moléculas en estudio teniendo en cuenta la complementariedad receptor/ligando. Para ello se utilizan también las técnicas de modelización molecular.

Una de las aproximaciones que se utilizan en este sentido son los denominados métodos 3D-QSAR. Consisten en considerar, calcular y correlacionar la actividad biológica de una serie de moléculas con sus propiedades globales en un espacio tridimensional, en lugar de hacerlo a partir de las propiedades de cada uno de los fragmentos o de los sustituyentes por separado, como en el QSAR clásico (Capítulo 8). De entre los distintos métodos de 3D-QSAR, el análisis comparativo de campos moleculares (CoMFA, «*Comparative Molecular Field Analysis*»), introducido por Crammer en 1988, es uno de los más utilizados. Este método se basa en la hipótesis de que las interacciones más importantes en el complejo ligando-receptor son de tipo no covalente y que la variación de la actividad biológica se correlaciona mejor con las variaciones de parámetros estéreo y electrostáticos de la molécula. En este contexto, la mecánica molecular es una técnica muy adecuada para interpretar muchas de las propiedades moleculares basadas en dichos parámetros. Así, a partir de una molécula de referencia se determina su conformación de mínima energía y se construye una malla a su alrededor en la que cada uno de los nudos sirve para definir una posición de la molécula en el espacio (Figura 9.6).

Una vez definida la malla y la orientación espacial de la molécula de referencia, se minimizan las estructuras de los ligandos que se supone actúan sobre la misma diana biológica. A continuación, se superponen todos ellos con la molécula de referencia, teniendo en cuenta su similitud estructural o bien criterios de alineación previamente establecidos. A modo de ejemplo, en la Figura 9.7 se ilustra la superposición de 40 derivados de tipo 1,5-diarilpirazol utilizados en un estudio 3D-QSAR de inhibidores del enzima COX-2.

Tras la alineación de las moléculas en la malla, se lleva a cabo el cálculo de las distintas propiedades seleccionadas para cada una de dichas moléculas. Los datos resultantes se correlacionan con los valores de actividad biológica, utilizando para ello el método estadístico de mínimos cuadrados parciales

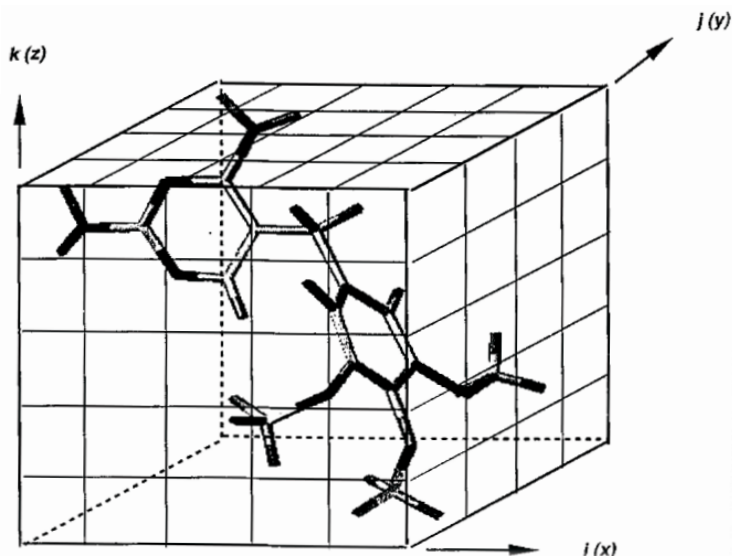


Figura 9.6. Malla tridimensional definida para la conformación de mínima energía de una molécula de referencia (en el ejemplo, el trimetoprim). (Tomada de: Hopfinger AJ *et al.* Construction of 3D-QSAR models using the 4D-QSAR analysis formalism. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 10509-10524.

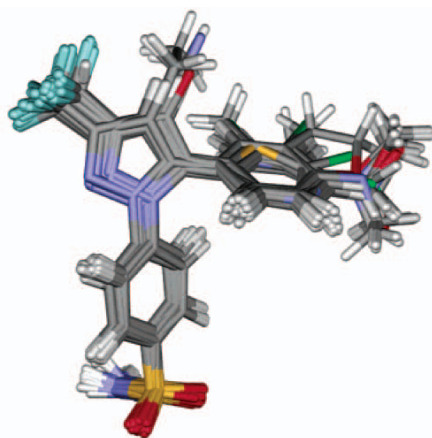


Figura 9.7. Alineación de diversos ligandos a partir de su minimización por mecánica molecular (Tomada de: Liu H *et al.* Inhibitor mode of 1,5-Diarylpyrazole derivatives against Cyclooxygenase-2 and cyclooxygenase-1: Molecular docking and 3D-QSAR analyses. *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 4847-4857.

(PLS, Partial Least Squares) y validación cruzada. Al final del proceso, la representación gráfica de la correlación «estructura tridimensional-actividad» resultante permite visualizar, en forma de mapas de contorno, las regiones del

espacio en las que las propiedades estudiadas son favorables o desfavorables para una determinada actividad biológica. En la Figura 9.8 se indican los mapas de contorno que definen las zonas de interacción para distintas propiedades en una familia de antagonistas de la COX2.

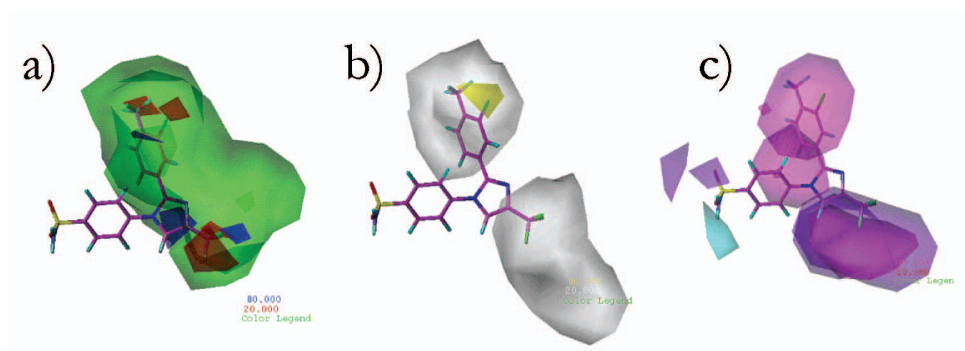


Figura 9.8. Mapas de contorno de a) campos eléctricos y electrostáticos; b) campos hidrofóbicos; c) campos de dadores y aceptores de puente de hidrógeno. (Tomada de: Desiraju GR *et al.* Computer-aided design of selective cox-2 inhibitors: Comparative molecular field analysis, comparative molecular similarity indices analysis, and docking studies of some 1,2-Diarylimidazole derivatives. *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 4847-4857.

Al igual que en el QSAR clásico, los resultados obtenidos tienen un valor predictivo en la búsqueda de compuestos más afines sobre el ligando considerado. La importancia de cada una de las zonas de interacción sobre la actividad biológica puede expresarse numéricamente en forma de una ecuación. De forma análoga a la ecuación de Hansch (Capítulo 8), los coeficientes de la ecuación para cada una de las zonas indican si su aportación es beneficiosa (signo positivo) o perjudicial (signo negativo) para la actividad. En la ecuación 9.3 se indica el resultado del análisis CoMFA de una serie de derivados de la bencilpirimidina como inhibidores de la dihidrofolato reductasa (Figura 9.9).

$$\log(1/I_{50}) = 0,0205GC1(J_0) - 0,0324GC2(J_0) + 0,1662GC3(J_0) + 0,1794GC4(J_0) + 5,85 \quad (9.3)$$

$$N = 20; R^2 = 0,957; xv-R^2 = 0,885; F = 83; SD = 0,34(4)$$

Para el éxito de los resultados es de importancia capital la alineación de las moléculas realizada al inicio del estudio. Algunos estudios demuestran que la alineación considerada como más obvia a primera vista no tiene porqué coincidir con la real. Consideremos, a modo de ejemplo, la inhibición del citocromo

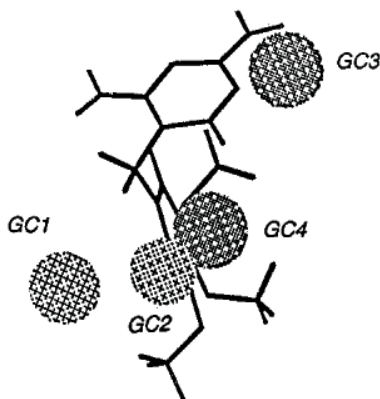


Figura 9.9. Modelo de 3D-QSAR óptimo para una serie de derivados de la bencilpimimidina. (Tomada de: Hopfinger AJ *et al.* Construction of 3D-QSAR models using the 4D-QSAR analysis formalism. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 10509-10524.

P450_{cam}, que oxida el alcanfor regio y estereoselectivamente, por parte de diversos fenilimidazoles isómeros (Figura 9.10). Los tres isómeros posibles son inhibidores de la reacción y, en ausencia de cualquier otro dato adicional, parece lógico considerar la alineación de los anillos de fenilo y de imidazol en los tres compuestos, sin tener en cuenta la posición de los átomos de nitrógeno de estos últimos, aunque podrían considerarse otras alternativas (Figura 9.11). Sin embargo, los datos obtenidos del análisis por difracción de rayos X de los cristales de complejos enzima/ligando son concluyentes. La alineación que se observa para los tres tipos de inhibidores en el centro activo de la enzima es la que se muestra en la Figura 9.11.

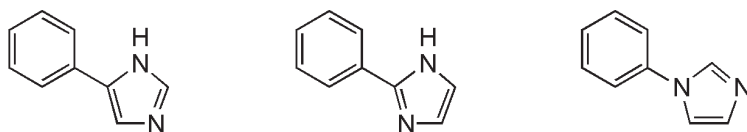


Figura 9.10. Fenilimidazoles isómeros inhibidores del citocromo P450_{cam}.

Con el fin de minimizar en lo posible la arbitrariedad de la alineación de las moléculas en este tipo de estudios, se utilizan programas que, como el denominado SEAL, automatizan y mejoran el proceso. Este programa compara dos moléculas calculando un índice de similitud entre sus átomos. Este proceso ha dado lugar a métodos alternativos al CoMFA, como el denominado CoMSIA (Análisis comparativo de índices de similitud moleculares). En ge-

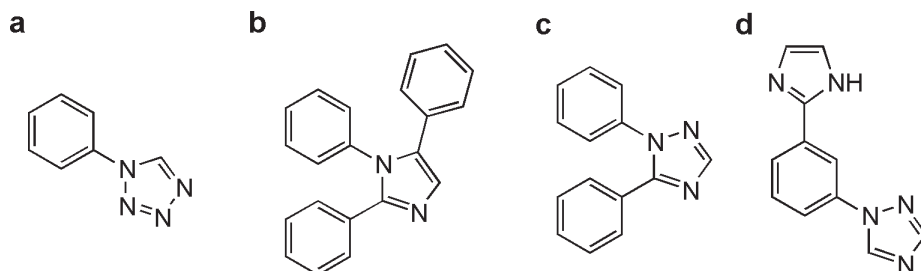


Figura 9.11. Algunas de las posibles alineaciones de los compuestos de la figura anterior. La última de ellas coincide con la observada por difracción de rayos X de los complejos enzima/ligando.

neral, los resultados de ambos métodos son comparables y concordantes pero los mapas de contorno en este último resultan de más fácil interpretación.

Finalmente, se debe considerar que, a pesar de las nuevas técnicas utilizadas en el diseño y la búsqueda de nuevos fármacos, los métodos de QSAR clásico (Capítulo 8) mantienen su vigencia en el diseño racional de fármacos. Ello es así porque el QSAR clásico refleja la biodisponibilidad, la distribución en el sistema biológico, el metabolismo y la excreción, aspectos todos ellos de gran importancia en la acción de un fármaco.

Fármacos moduladores de la acetilcolina

10.1. NEUROTRANSMISORES Y SINAPSIS

Los mensajes eléctricos generados y propagados a través de las fibras nerviosas no se transmiten de forma continua, sino que en los ganglios y de los órganos efectores existen zonas de «conexión» que constituyen las *sinapsis*.

La comunicación entre dos fibras nerviosas en los ganglios o entre una fibra nerviosa y un órgano efector sólo puede llevarse a cabo mediante la liberación de un mensajero químico o *neurotransmisor*. Este se libera tras la llegada de un impulso nervioso, atraviesa la sinapsis y se une a los receptores postsinápticos correspondientes, lo que da lugar a una respuesta bioquímica determinada (Figura 10.1).

Por otra parte, es corriente que un mismo neurotransmisor muestre afinidad por distintos subtipos de receptores, lo que dará lugar a respuestas bioquímicas y fisiológicas diferentes en cada caso. En general, los procesos bioquímicos

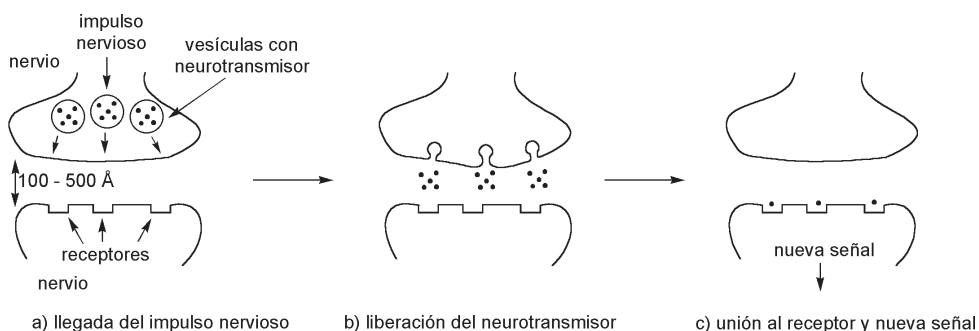


Figura 10.1. Funcionamiento de la sinapsis.

asociados a la interacción de un neurotransmisor con sus receptores específicos suelen estar relacionados con la apertura o cierre de canales iónicos así como con la activación de enzimas de membrana, entre otros procesos (Capítulo 4).

Dado su papel fisiológico, los *neurotransmisores* son los candidatos más idóneos para la modulación de los procesos bioquímicos en la sinapsis. De este modo, se han diseñado compuestos capaces de mimetizar su acción (agonistas), así como bloqueadores de los mismos (antagonistas), lo que en ocasiones puede utilizarse con fines terapéuticos. No obstante, el aspecto más interesante del diseño de fármacos relacionados con los neurotransmisores es el orientado hacia la obtención de compuestos selectivos, tanto agonistas como antagonistas, sobre alguno de los distintos subtipos de receptores, lo que comporta un incuestionable potencial terapéutico para este tipo de compuestos.

Tanto estructural como químicamente, los neurotransmisores gozan de algunas peculiaridades que, desde un punto de vista evolutivo, los han hecho especialmente indicados para la finalidad que desempeñan. Así, suelen ser moléculas simples cuya biosíntesis requiere pocas etapas. Por otra parte, presentan una elevada flexibilidad conformacional, lo que permite la interacción con distintos subtipos de receptores a través de distintas conformaciones de escasa diferencia energética (Capítulo 4). En la actualidad, cada vez son más numerosas las biomoléculas o ligandos endógenos para los que se reconocen las funciones propias de un neurotransmisor. Uno de los descubrimientos más recientes en este sentido es el del óxido nítrico (NO), identificado a principios de los años noventa como un neurotransmisor a nivel central y periférico¹. En la Figura 10.2 se indican algunos de los neurotransmisores más importantes por haber servido de referencia para el diseño de fármacos eficaces en el control de la transmisión nerviosa.

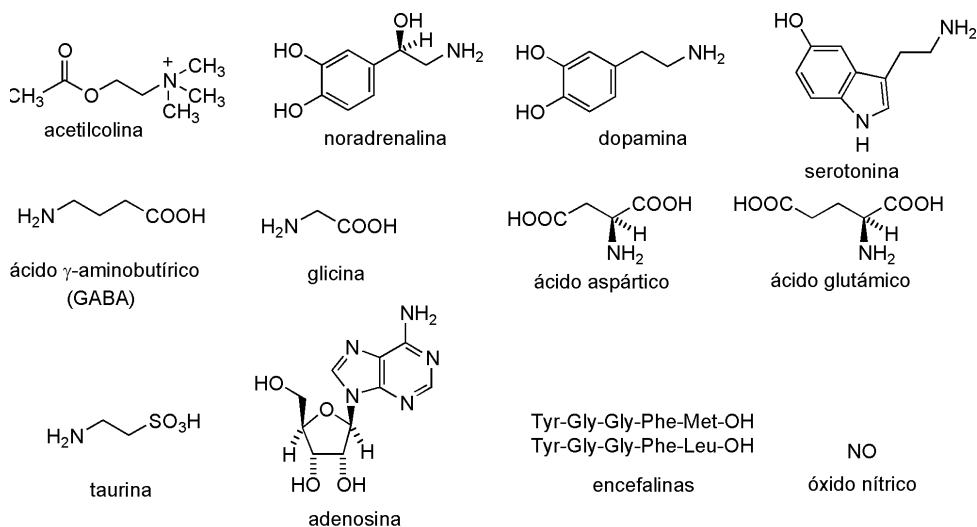


Figura 10.2. Algunos neurotransmisores sobre los que se han diseñado fármacos eficaces para su modulación.

10.2. PROCESOS BIOQUÍMICOS EN LA SINAPSIS

El papel de la sinapsis dentro de la organización del sistema nervioso autónomo es de gran importancia ya que representa el lugar de «codificación» de la transmisión eléctrica de las neuronas en respuestas fisiológicas concretas.

Desde un punto de vista bioquímico, todos los *neurotransmisores* presentan:

1) Una ruta de *biosíntesis* propia. El proceso tiene lugar en las neuronas presinápticas correspondientes a partir de precursores que suelen ser aminoácidos esenciales o componentes fundamentales para el funcionamiento celular.

2) Un sistema de *almacenamiento* en vesículas especializadas en la neurona presináptica.

3) Mecanismos específicos de *liberación* tras la llegada de un impulso nervioso a la neurona presináptica.

4) *Receptores presinápticos y postsinápticos* específicos. Los receptores *presinápticos* se localizan en la neurona presináptica y suelen denominarse *autorreceptores* por su papel regulador de la biosíntesis o de la liberación del propio neurotransmisor. La estimulación de un autorreceptor por parte de un neurotransmisor puede conducir a la inhibición de alguno de las enzimas implicados en su ruta biosintética. Por el contrario, los receptores *postsinápticos* se localizan en las neuronas postsinápticas y en las células efectoras de los órganos diana. Su estimulación conduce al inicio de las respuestas bioquímicas que, en última instancia, darán lugar a las acciones fisiológicas observadas.

5) Mecanismos específicos de *recaptación* hacia la neurona presináptica del neurotransmisor liberado, que pasa de nuevo a almacenarse en las vesículas especializadas.

6) Una vez liberado, el neurotransmisor suele quedar expuesto a una serie de procesos metabólicos, generales de la célula o específicos en el caso de algunos neurotransmisores, cuya finalidad es la restauración del nivel de estimulación basal de la neurona postsináptica o de la célula efectora.

Como veremos a lo largo de este y de los siguientes capítulos, la transmisión sináptica podrá modularse mediante el diseño de fármacos específicos capaces de alterar alguno de estos procesos esenciales.

10.3. NEUROTRANSMISORES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo gobierna la actividad visceral del organismo, entendiendo como tal la actividad del músculo liso y cardiaco, glándulas sudoríparas, del sistema digestivo, endocrinas y, en general, todos aquellos órganos no sujetos a control voluntario. Si bien estas estructuras pueden funcio-

nar sin el control del sistema nervioso autónomo (un ejemplo es el de los trasplantes de órganos, en los que no se regenera la innervación autónoma) y aunque dicha innervación no es indispensable para la vida, sí lo es para la regulación funcional. Puede decirse, por lo tanto, que el sistema nervioso autónomo proporciona la constancia del medio interno en el ser vivo al mantener los mecanismos de homeostasis. A diferencia del mecanismo hormonal, al que se le pueden atribuir acciones semejantes, el sistema nervioso autónomo es un mecanismo de ajuste más rápido y preciso.

Dentro del sistema nervioso autónomo distinguiremos dos ramas, que muestran diferencias anatómicas, fisiológicas y bioquímicas (Figura 10.3).

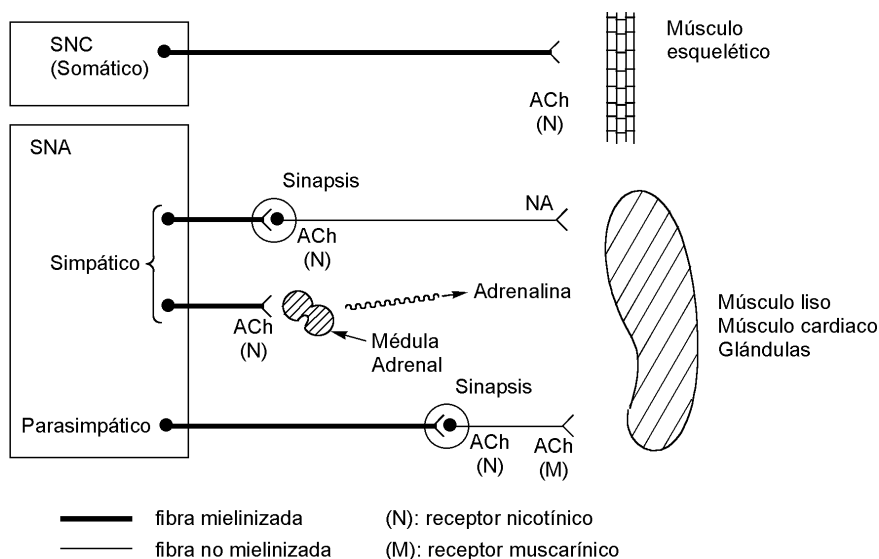


Figura 10.3. Esquema de la organización del sistema nervioso autónomo.

Desde un punto de vista bioquímico, la diferencia fundamental entre ambos sistemas se encuentra en la distinta naturaleza de los *neurotransmisores* implicados en cada uno de ellos. Así, en el sistema *parasimpático* el neurotransmisor es la *acetilcolina* (ACh), tanto en los ganglios como en las células efectoras. Por el contrario, en el sistema *simpático* intervienen dos neurotransmisores diferentes: la *acetilcolina* en los ganglios del sistema nervioso autónomo y la *noradrenalina* (NA) en las células efectoras (Figura 10.4).

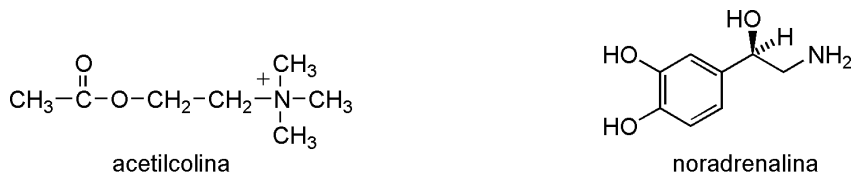


Figura 10.4. Neurotransmisores del sistema nervioso autónomo.

La mayoría de las vísceras están inervadas por fibras de ambos tipos de sistemas. De modo general, la actividad de ambos suele ser contrapuesta, de modo que si uno de los sistemas da lugar a una contracción de las fibras de un órgano determinado, el otro sistema suele dar lugar a una relajación. De este modo, en condiciones fisiológicas normales, el tono visceral será el resultado de la suma de ambos efectos ejercidos simultáneamente.

Aunque el carácter excitador o inhibidor para un órgano concreto puede deberse a uno u otro de los sistemas, de un modo bastante general, la *descarga adrenérgica* (estimulación del sistema simpático) conduce a un estado de *alerta* y de preparación para la lucha o la huida, caracterizado por taquicardia, hipertensión, midriasis e hiperglucemia como respuestas más características. Por otra parte, la *descarga colinérgica* (estimulación del sistema parasimpático) conduce a efectos contrarios, con predominio de las *funciones vegetativas*, como bradicardia, miosis, aumento del peristaltismo, aumento de las secreciones y vasodilatación periférica entre otras.

10.4. LA SINAPSIS COLINÉRGICA

Los procesos neuroquímicos asociados a las sinapsis mediadas por acetilcolina se esquematizan en la Figura 10.5.

Biosíntesis. Tiene lugar en las neuronas colinérgicas mediante la transferencia de un grupo acetilo del acetilCoA a la colina, proceso catalizado por la enzima colina acetiltransferasa. La colina procede del aminoácido L-serina por descarboxilación y metilación del átomo de nitrógeno (Figura 10.6).

Los esfuerzos orientados hacia el diseño de compuestos capaces de interferir en la biosíntesis de acetilcolina no han dado resultados interesantes y, en la práctica, ninguno de los que se han desarrollado tiene interés terapéutico.

Almacenamiento y liberación. La acetilcolina biosintetizada se almacena en las vesículas presinápticas, donde se mantiene inalterada hasta su liberación. Esta tiene lugar por la llegada de un impulso nervioso a través del axón de la neurona presináptica. Dicho impulso provoca la apertura de canales de calcio dependientes de potencial, dando lugar a la entrada de iones Ca^{2+} y a la exocitosis de las vesículas de almacenamiento en la sinapsis. Puesto que cada vesícula contiene alrededor de 50.000 moléculas de acetilcolina y un único potencial de acción es capaz de liberar varios cientos de dichas vesículas, queda patente el *papel amplificador del proceso de transmisión nerviosa mediado por neurotransmisores*.

Unión a receptores y metabolismo. La acetilcolina liberada en la sinapsis se une a receptores específicos desencadenando las respuestas fisiológicas asociadas a la activación de los mismos. Con objeto de restaurar el nivel de esti-

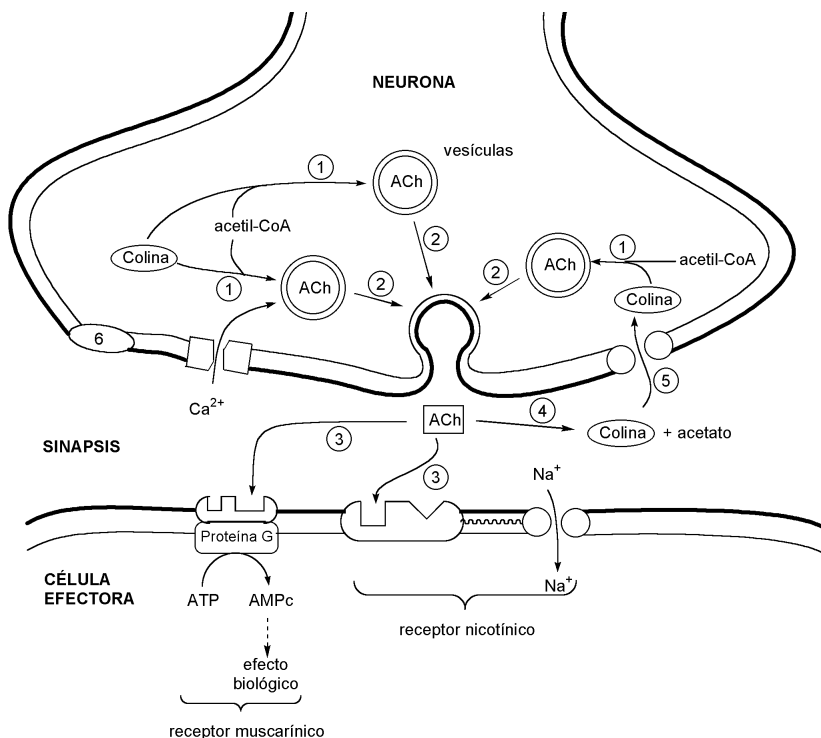


Figura 10.5. Esquema general de la sinapsis colinérgica: 1) biosíntesis y almacenamiento; 2) liberación; 3) unión a receptores postsinápticos; 4) metabolismo; 5) recaptación; 6) autorreceptores.

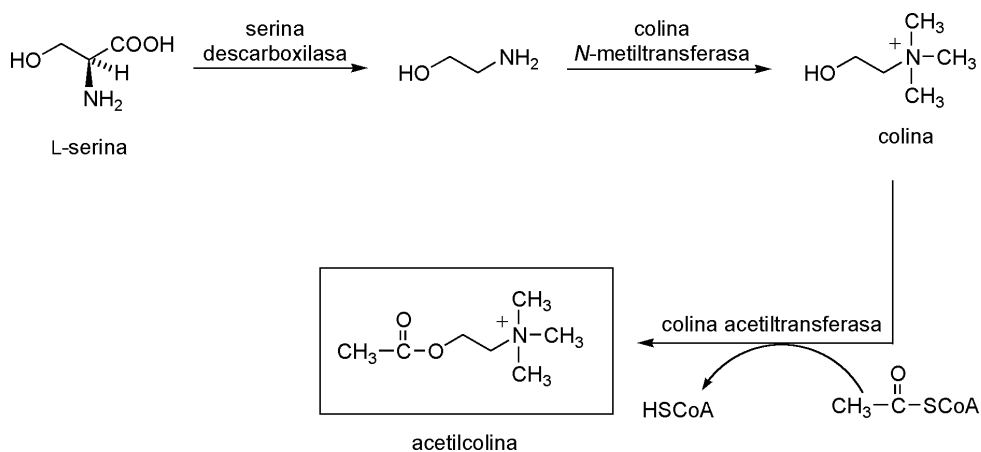


Figura 10.6. Biosíntesis de la acetilcolina.

mulación basal de las fibras postsinápticas o de los órganos inervados por el sistema colinérgico, la acetilcolina liberada se metaboliza mediante un proceso hidrolítico catalizado por la enzima *acetilcolinesterasa* (Figura 10.7).

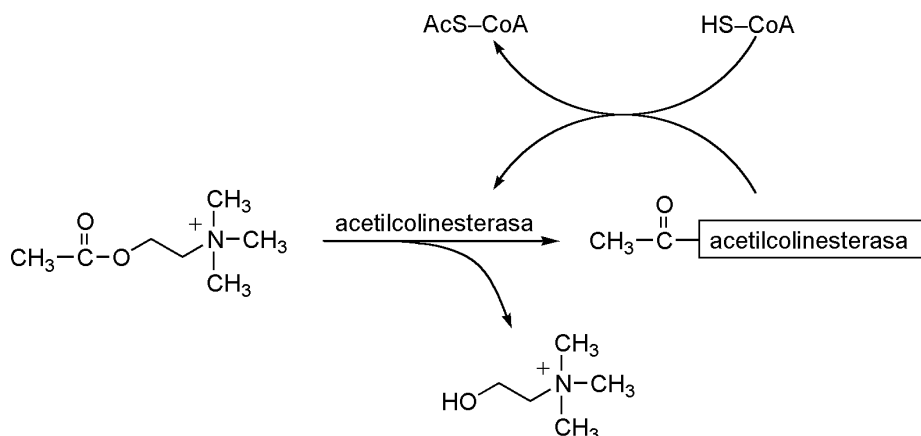


Figura 10.7. Metabolismo de la acetilcolina.

10.5. RECEPTORES COLINÉRGICOS

Los receptores colinérgicos se clasifican en *muscarínicos* y *nicotínicos* atendiendo a la capacidad mostrada por dos alcaloides, la *muscarina* y la *nicotina* (Figura 10.8), para reproducir parte de las acciones atribuibles a los procesos de transmisión neuronal mediados por la acetilcolina.

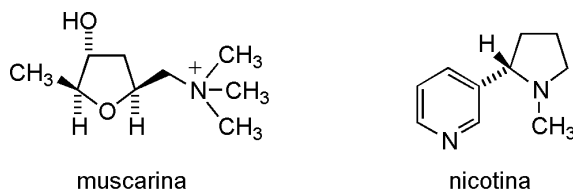


Figura 10.8. Alcaloides activos sobre los receptores de la acetilcolina.

La nicotina es activa sobre las sinapsis ganglionares y sobre la placa motora de la fibra estriada del músculo esquelético (Figura 10.3). Por su parte, la muscarina es activa solamente sobre los receptores de la fibra lisa y de la fibra cardíaca, siendo poco activa sobre los receptores estimulados por la nicotina. Muscarina y nicotina fueron, por tanto, los primeros compuestos conocidos capaces de mostrar selectividad sobre distintos subtipos de receptores, aunque sin utilidad terapéutica por su elevado número de efectos secundarios derivados de su interacción con otros receptores.

Receptores muscarínicos. Aunque todavía queda mucho por estudiar en este campo, se sabe que existen diversos subtipos de receptores muscarínicos. Mediante estudios farmacológicos y de enlace de radioligandos específicos se han detectado al menos tres subtipos de receptores muscarínicos, designados

como M1, M2 y M3, siendo estos últimos los menos conocidos. Los receptores **M1** son de *localización presináptica* a nivel cerebral y del sistema nervioso autónomo, mientras que los **M2** tienen *localización postsináptica* en el sistema nervioso autónomo (musculatura lisa, corazón, etc.). En todos los casos, parece existir la evidencia de tratarse de *receptores acoplados a proteínas G* (Capítulo 4), cuya estimulación desencadenaría la síntesis de mensajeros secundarios, responsables en última instancia de las respuestas bioquímicas asociadas a la actividad muscarínica de la acetilcolina.

Los receptores M2 son los mejor estudiados. Se caracterizan por estar formados por una única cadena polipeptídica de entre 400 y 500 residuos. Dicha cadena presenta siete zonas hidrófobas, correspondientes a otros tantos dominios transmembranales en los que la cadena adquiere una conformación de hélice α . El extremo amino es exterior a la célula, mientras que el extremo carboxilato del péptido es intracelular. Esta última zona, junto con los bucles formados entre dominios transmembranales, son los responsables de la unión a la proteína G. En la Figura 10.9 se representa un modelo propuesto para el receptor M2.

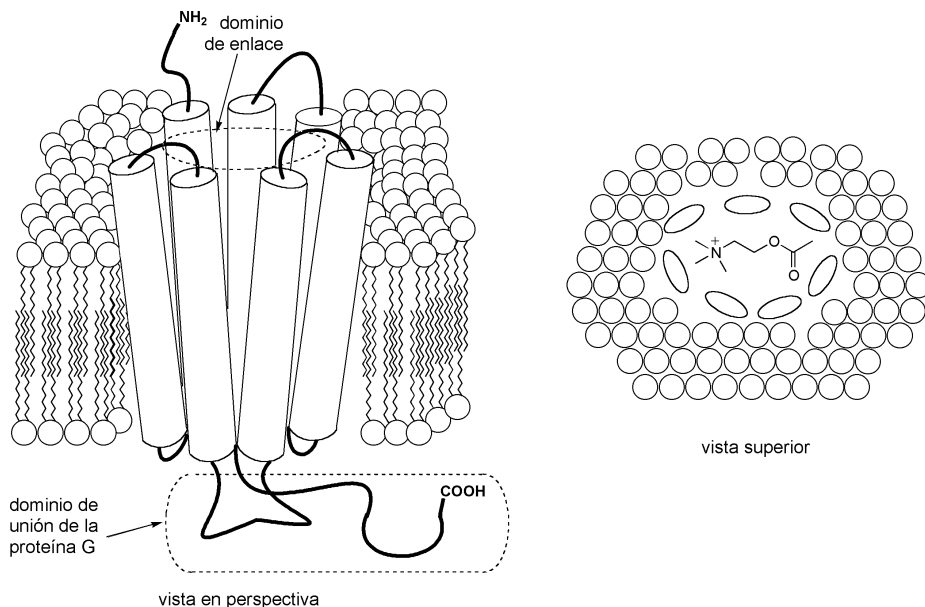


Figura 10.9. Representación esquemática del receptor muscarínico de la acetilcolina, un receptor acoplado a proteína G.

Receptores nicotínicos. El estudio de estos receptores se ha visto facilitado en gran medida por su aislamiento a partir de los órganos defensivos de ciertos peces conocidos como rayas eléctricas (*Torpedo marmorata*). Estos receptores resultaron ser de naturaleza muy similar a los de la placa motora de la unión neuromuscular.

El receptor nicotínico está asociado a un canal de sodio. Se trata de un ejemplo de los llamados «receptores acoplados a canales iónicos operativos por la acción de un ligando endógeno». Así, la acetilcolina (el ligando endógeno) sería capaz de provocar la apertura del canal iónico, específico para el ion sodio, como consecuencia de los cambios conformacionales inducidos tras su unión con el receptor. En la mayoría de los casos conocidos, este receptor se encuentra formando dímeros; cada uno de los monómeros está constituido por cinco subunidades, formadas, a su vez, por cuatro fragmentos transmembranales enlazados entre sí. Dos de dichas subunidades son idénticas entre sí (subunidades α) y es donde se localizan los dominios de enlace de la acetilcolina. El centro del cilindro definido por las cinco subunidades proteicas constituiría el canal iónico, cuya apertura estaría regulada por la acetilcolina. En la Figura 10.10 se representa la estructura de uno de los monómeros del receptor nicotínico.

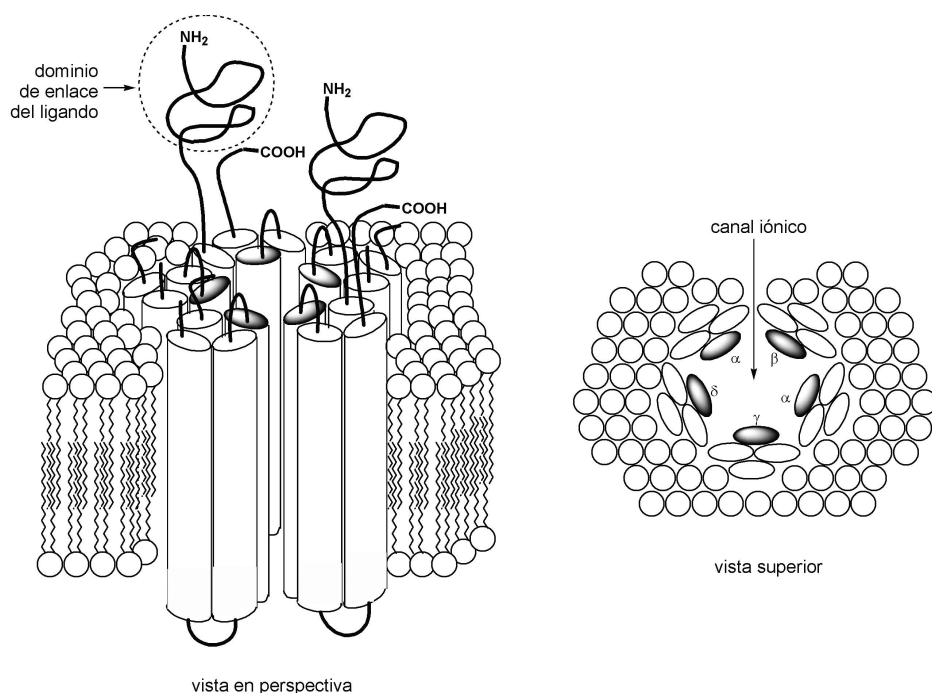


Figura 10.10. Estructura del receptor nicotínico.

Mediante estudios farmacológicos se ha demostrado la existencia de dos subtipos de receptores nicotínicos diferenciados tanto por su localización anatómica como por los requerimientos estructurales de los antagonistas sobre cada uno de dichos subtipos, tal y como se indicará más adelante.

10.6. FLEXIBILIDAD CONFORMACIONAL DE LA ACETILCOLINA

El análisis conformacional de la acetilcolina se ha llevado a cabo a partir de estudios de difracción de rayos X (estado sólido), cálculos teóricos de orbitales moleculares (estudios en el «vacío») y por resonancia magnética nuclear (en disolución). En todos los casos, *la conformación termodinámicamente más estable ha resultado ser la sinclinal o gauche*, en contra de lo que cabría esperar del estudio a partir de modelos moleculares teniendo en cuenta solamente las interacciones de tipo estéreo, que predicen la conformación *antiperiplanar* como la más estable. La mayor estabilidad de la conformación *sinclinal* se ha justificado en base a una interacción intramolecular de tipo electrostático entre el átomo de nitrógeno cuaternario y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo del éster. (Figura 10.11).

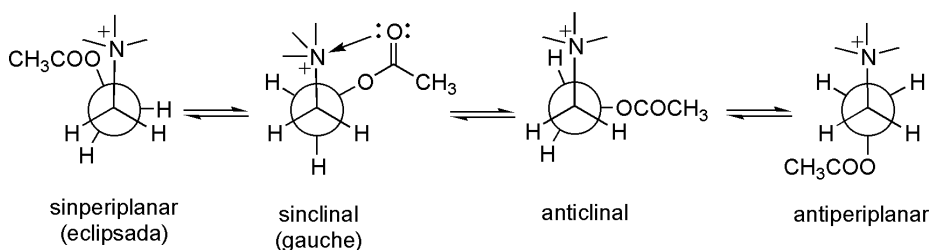


Figura 10.11. Equilibrio conformacional en la acetilcolina.

No obstante, como ya hemos indicado (Capítulo 4), la conformación más estable termodinámicamente no tiene por qué coincidir con la conformación activa de la molécula, si tenemos en cuenta que la barrera energética entre las conformaciones de energía mínima puede ser lo suficientemente próxima como para que sea superada en la interacción con el receptor. Aunque el empleo de análogos de conformación restringida puede orientar sobre este problema (Capítulo 4, Apartado 4.6.1.), en el caso de la acetilcolina los resultados no han sido demasiado concluyentes. Así, de la pareja de derivados ciclopropanicos *cis* y *trans* (Figura 10.12), la mayor actividad muscarínica radica en el isómero (+)-*trans*, mientras que tanto el enantiómero (-)-*trans* como ambos enantiómeros del isómero *cis* resultaron inactivos tanto a nivel muscarínico como nicotínico.

Estos resultados parecen indicar que la conformación anticlinal sería una conformación activa de la acetilcolina sobre el receptor muscarínico, si bien, al no disponer del correspondiente análogo rígido de la conformación sinclinal, no puede afirmarse que sea la única conformación activa a nivel muscarínico. En cuanto al receptor nicotínico, parece evidente que la conformación activa ha de ser diferente de cualquiera de las alcanzadas con los análogos rígidos, aunque no se conocen estudios concluyentes hasta la fecha en este sentido.

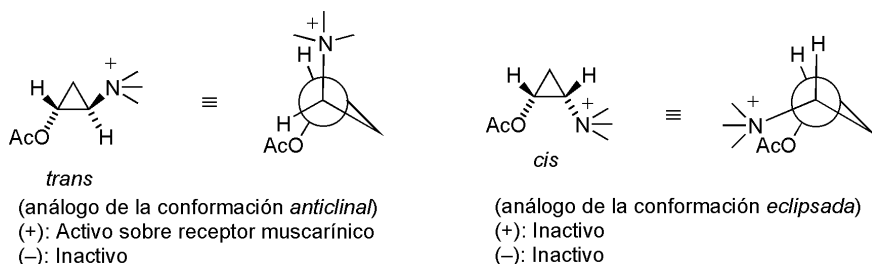


Figura 10.12. Análogos ciclopropánicos de la acetilcolina.

10.7. FÁRMACOS AGONISTAS SOBRE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

A pesar de que la acetilcolina es el neurotransmisor natural del sistema colinérgico, su aplicación terapéutica es escasa debido a su elevada inestabilidad en disolución. Uno de los procesos de degradación más importante es la hidrólisis de la función éster, tanto a nivel gastrointestinal, lo que imposibilita su administración por vía oral, como por acción de las esterasas plasmáticas, lo que resulta en una vida media muy corta tras su administración parenteral. La facilidad de hidrólisis de la acetilcolina puede justificarse si consideramos una interacción intramolecular entre la sal de amonio, con carga positiva, y el grupo carbonilo del éster en la conformación *sinclinal* (Figura 10.11). De este modo, el grupo carbonilo se encuentra más activado como electrófilo en comparación con un éster convencional, lo que explica la elevada velocidad de hidrólisis observada.

Por otra parte, la naturaleza de sal de amonio de la acetilcolina hace pensar en una absorción oral escasa, lo que impediría igualmente su uso como agente terapéutico.

La mayor parte de las aplicaciones terapéuticas de los agonistas muscarínicos se deben a su acción sobre los receptores M2. Así, cabe señalar su empleo en el tratamiento de la atonía gástrica, la distensión abdominal y la retención urinaria postoperatorias, trastornos asociados al empleo de anestésicos generales. Asimismo, también encuentran aplicación en el tratamiento de las arritmias cardíacas, por dar lugar a bradicardia, y en el tratamiento del glaucoma, por la reducción de la presión intraocular a consecuencia de la miosis derivada de la estimulación colinérgica. En la actualidad, se están estudiando extensamente diversos agonistas muscarínicos M1 selectivos del sistema nervioso central como potenciadores de las facultades cognitivas.

10.7.1. Modificaciones moleculares de la acetilcolina

A la vista de las limitaciones asociadas al uso de la acetilcolina como agente muscarínico, se procedió a un extenso estudio de sus relaciones es-

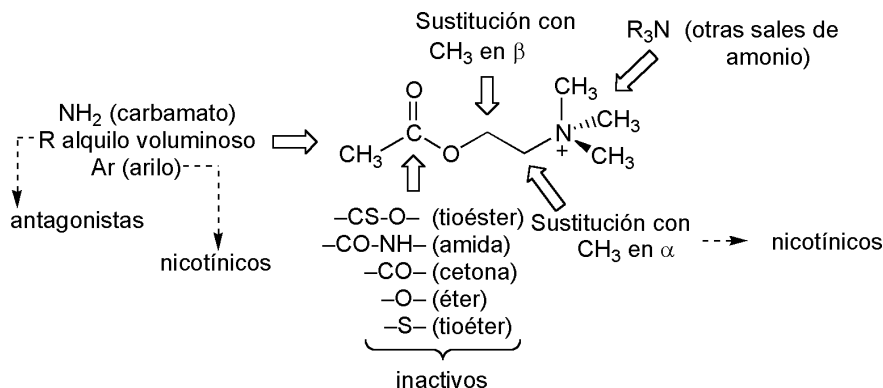


Figura 10.13. Modificaciones moleculares de la acetilcolina.

estructura-actividad. Algunos de los resultados más significativos se recogen en la Figura 10.13.

Modificaciones en la sal de amonio: Han conducido a resultados negativos en todos los casos. La sustitución de los grupos metilo por sustituyentes más voluminosos conduce a la aparición de propiedades antagonistas, mientras que las correspondientes aminas secundarias o primarias son compuestos inactivos. Por último, el cambio del átomo de nitrógeno por heteroátomos tales como As, S, Se, entre otros, condujo a compuestos muy poco activos.

Modificaciones del puente etileno: El aumento de longitud de la cadena (homólogos) ha dado lugar en todos los casos a compuestos inactivos. Sin embargo, la introducción de sustituyentes sobre la cadena de etileno ha conducido a resultados interesantes. Así, la introducción de un grupo metilo en posición α con respecto al átomo de nitrógeno cuaternario conduce a un análogo de la acetilcolina con selectividad sobre el receptor nicotínico, aunque sin utilidad terapéutica. Por el contrario, la introducción de un grupo metilo en β conduce a la *metacolina*, un análogo de la acetilcolina con marcada selectividad muscarínica y mayor resistencia a la hidrólisis (Figura 10.14).

La mayor resistencia a la hidrólisis, tanto química como enzimática por parte de la acetilcolinesterasa y esterasas en general, mostrada por la metacolina puede explicarse por el impedimento estereo ejercido por el grupo metilo con-



Actividad muscarínica: (S)-(+)>(R)-(-)

Figura 10.14. Relación estructural entre la metacolina y la muscarina.

tiguo a la función éster. Es interesante señalar que, de los dos enantiómeros de la metacolina, la actividad muscarínica reside en el de configuración absoluta *S*, la misma que presenta la muscarina en el carbono 5. En consecuencia, la metacolina puede considerarse un análogo abierto de la muscarina (Figura 10.14).

Modificaciones del grupo aciloxi: El cambio de la función éster por tioéster, amida, cetona, éter o tioéter ha dado lugar a análogos desprovistos de actividad colinérgica. Sin embargo, los intentos de reducir la velocidad de hidrólisis de la acetilcolina por variación de los efectos electrónicos alrededor del grupo carbonilo, han conducido al diseño del *carbacol*, un carbamato análogo a la acetilcolina con mayor resistencia frente a la hidrólisis (Figura 10.15). La resistencia a la hidrólisis que comunica la agrupación carbamato puede racionalizarse si consideramos sus formas resonantes. Así, la partici-

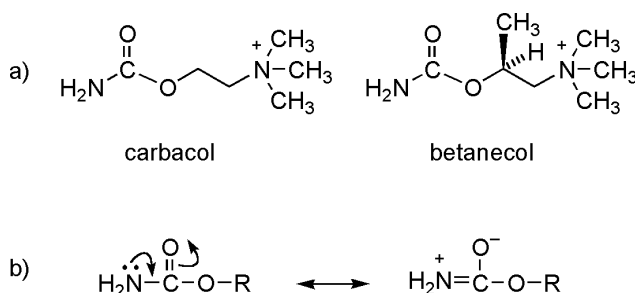


Figura 10.15. a) Carbamatos análogos de la acetilcolina; b) formas resonantes de la función carbamato.

pación del par de electrones del átomo de nitrógeno compensa parcialmente la densidad de carga positiva del grupo carbonilo, por lo que este es menos susceptible al ataque nucleófilo.

De la combinación de los efectos estéreos (introducción de un grupo metilo en posición α) y de los efectos electrónicos (sustitución del grupo acetato por carbamato) surgió el *betanecol* (Figura 10.15), fármaco muscarínico selectivo, activo por vía oral y con utilidad terapéutica. Al igual que en la metacolina, la actividad muscarínica del betanecol reside en el enantiómero (*S*)-(+) .

10.7.2. Muscarínicos derivados de otros modelos

La *pilocarpina* es un alcaloide aislado de las hojas de *Pilocarpus jaborandi* que encuentra aplicación en oftalmología en el tratamiento del glaucoma. Su actividad muscarínica se ha racionalizado de acuerdo con la presencia de grupos funcionales capaces de interaccionar de forma análoga a la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos (Figura 10.16). Esta hipótesis viene apoyada por el hecho de que el metabolito procedente de la hidrólisis de la lactona (ácido pilocárpico) es inactivo.

colinérgica no procede de la acción directa sobre los receptores, se considera este mecanismo de tipo «indirecto».

El diseño de inhibidores de la acetilcolinesterasa requiere el conocimiento detallado del mecanismo de hidrólisis de la acetilcolina por parte de la enzima. En cuanto a los enlaces en el centro activo de la enzima, se han postulado interacciones de tipo iónico entre la sal de amonio de la acetilcolina y una zona complementaria de naturaleza iónica, probablemente un residuo de ácido aspártico o de ácido glutámico. Por otra parte, se postula la formación de un enlace por puente de hidrógeno entre el átomo de oxígeno no carbonílico del éster y un resto de tirosina, como se indica en la Figura 10.18.

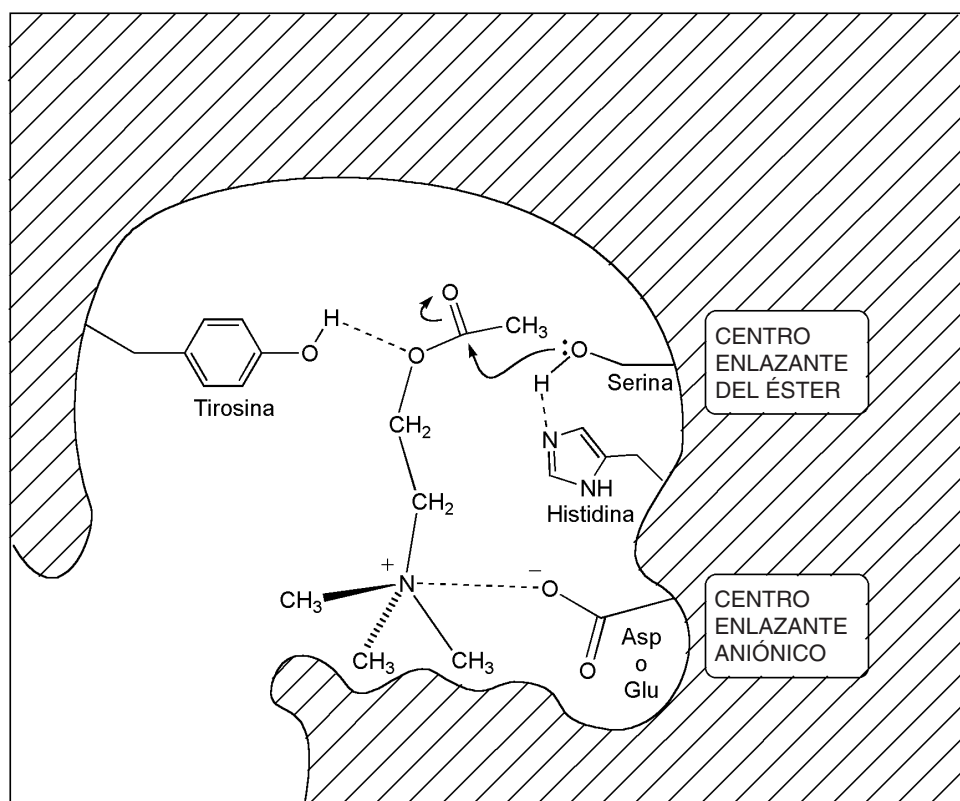


Figura 10.18. Modelo del centro activo postulado para la enzima acetilcolinesterasa.

El mecanismo de hidrólisis es el usual para la mayoría de esterasas. Se postula la participación de un resto de serina como especie nucleófila y uno de histidina como base capaz de aumentar el carácter nucleófilo tanto del resto de serina como del agua necesaria para la regeneración del centro activo, que resulta temporalmente acetilado. Las distintas etapas de la hidrólisis indicadas en la Figura 10.19 son las usuales para este tipo de procesos.

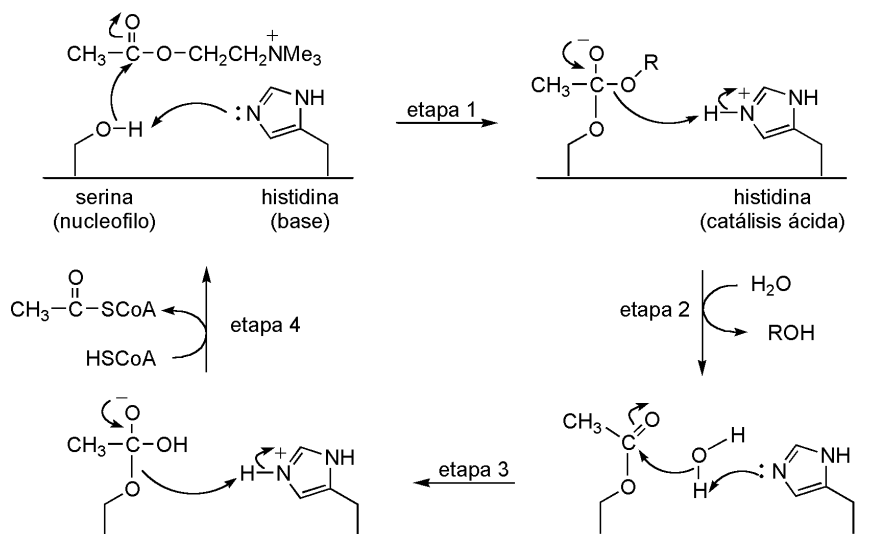


Figura 10.19. Mecanismo de hidrólisis postulado para la acetilcolinesterasa.

10.8.1. Inhibidores reversibles

El primer compuesto conocido con actividad inhibidora de la enzima acetilcolinesterasa fue la *fisostigmina* (Figura 10.20), alcaloide responsable de la toxicidad del haba del Calabar (*Physostigma venenosum*) y que ha servido como cabeza de serie para el diseño de diversos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa. Este alcaloide es un sustrato de la enzima y da lugar a una inhibición reversible del mismo por carbamoilación del centro activo, como se detalla más adelante.

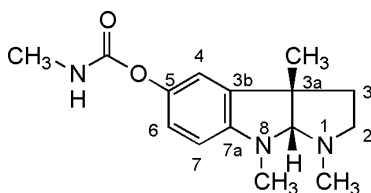


Figura 10.20. Fisostigmina.

En la fisostigmina son destacables los siguientes aspectos estructurales y de reactividad:

- El átomo de nitrógeno de la posición 1 se encuentra ionizado a pH fisiológico, condición que no puede cumplir el átomo de nitrógeno de la posición 8, cuyo carácter básico es menor por la deslocalización de su par de electrones en resonancia con el sistema aromático. El nitrógeno 1 desempeña un papel equivalente al de la sal de amonio de la acetilcolina en la interacción con el centro activo de la enzima.

- b) El sistema aromático, que, además de poder establecer enlaces de tipo hidrófobo con alguna zona accesoria del centro activo de la enzima, participa en el mecanismo de inactivación del mismo por generar un buen grupo saliente de tipo arilóxido.
- c) El grupo carbamato, esencial para la actividad. Si tenemos en cuenta el mecanismo de hidrólisis de la acetilcolinesterasa, la presencia del grupo carbamato conduce a la carbamoilación del resto de serina en el centro activo de la enzima, como se indica en la Figura 10.21.

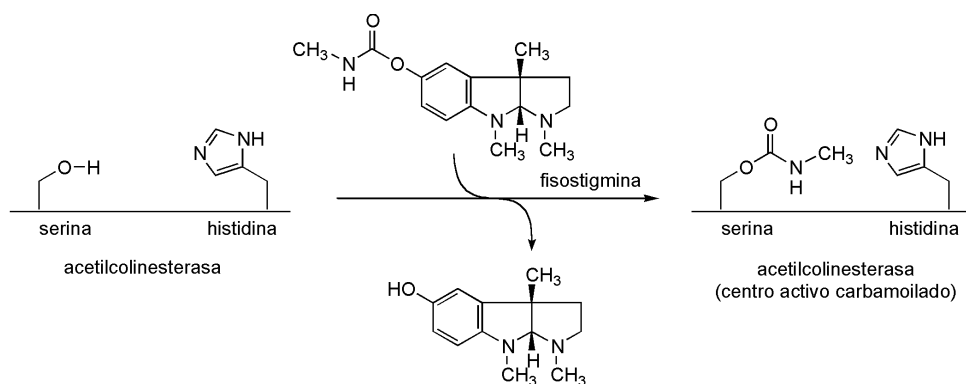


Figura 10.21. Carbamoilación del centro activo de la enzima acetilcolinesterasa.

La consecuencia química que se deriva de esta reacción es que la velocidad de regeneración de la enzima carbamoilado es mucho menor que cuando está acetilado (alrededor de 4×10^7 veces). Los carbamatos son más resistentes que los acetatos frente a la hidrólisis debido al menor carácter electrófilo de su grupo carbonilo. Esta menor velocidad de regeneración de la enzima da lugar a su inhibición temporal, aunque reversible.

Por último, es interesante destacar que, de acuerdo con el mecanismo de acción de los carbamatos como inhibidores reversibles de la enzima acetilcolinesterasa, la actividad muscarínica del carbacol y del betanecol puede explicarse también a través de un mecanismo de este tipo.

Análogos de la fisostigmina. A partir de la fisostigmina como cabeza de serie, se han diseñado análogos simplificados de la misma con objeto de reducir los efectos secundarios del alcaloide. Entre los fármacos de interés dentro de este grupo destacaremos el *bromuro de neostigmina* y el *bromuro de piridostigmina*³ (Figura 10.22), empleados principalmente en el tratamiento de la *miastenia gravis* (enfermedad caracterizada por una deficiencia de acetilcolina en la placa motora del músculo esquelético), así como en el tratamiento del glaucoma. Por último, el *carbaril* (Figura 10.22) es otro inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa, estructuralmente relacionado con la fisostigmina, que encuentra aplicación como insecticida y antiparasitario de animales domésticos.

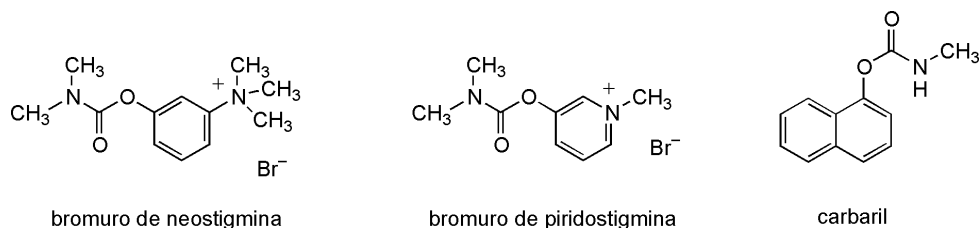


Figura 10.22. Colinérgicos indirectos de síntesis.

Desde un punto de vista estructural, es destacable la naturaleza de sal de amonio presente en los dos primeros, lo que impide su acceso al SNC con la consiguiente eliminación de efectos secundarios de tipo central. Por otra parte, por tratarse de carbamatos de *N,N*-dimetilo, el carácter electrófilo del grupo carbonilo es menor que en la fisostigmina, por lo que presentan mayor resistencia frente a la hidrólisis.

Inhibidores de acción central. Constituyen un grupo de fármacos de reciente introducción para el tratamiento paliativo de la enfermedad de Alzheimer. Entre ellos se encuentran análogos de la fisostigmina y de la neostigmina. Estructuralmente se caracterizan por su mayor lipofilia respecto a las moléculas cabeza de serie. Ello se consigue mediante la introducción de una larga cadena hidrocarbonada, como en la *heptilstigmina*, o bien por tratarse de moléculas con carácter neutro, como la *rivastigmina* (Figura 10.23).

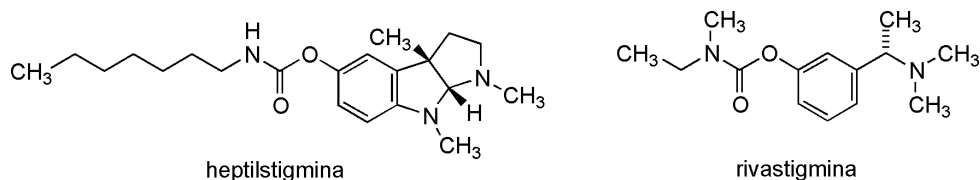


Figura 10.23. Inhibidores de la acetilcolinesterasa derivados de carbamatos activos a nivel central.

Otro grupo de inhibidores selectivos centrales están representados por la *tacrina* y análogos o el *donepezilo* (Figura 10.24).

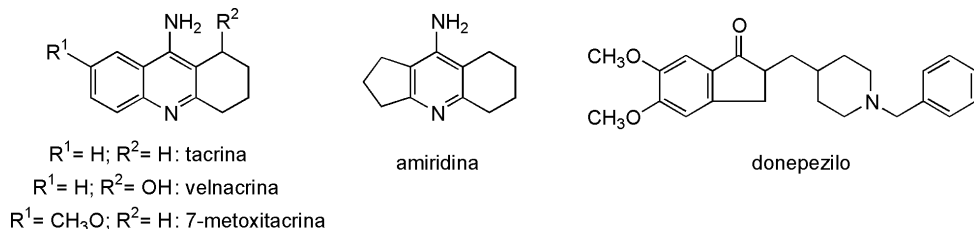


Figura 10.24. Otros inhibidores de la acetilcolinesterasa selectivos sobre el sistema nervioso central.

Su modo de acción se basa en la inhibición alostérica de la acetilcolinesterasa en el sistema nervioso central. La tacrina presenta efectos tóxicos asociados a su relación estructural con las aminoacridinas y a la consiguiente intercalación entre los pares de bases de DNA (Capítulo 28).

10.8.2. Inhibidores irreversibles

Cuando la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa tiene lugar por fosforilación del centro activo, la reactivación del mismo puede ser tan lenta que, en la práctica, se trate de una inhibición irreversible dada la elevada fortaleza del enlace oxígeno-fósforo formado. Así, ciertos derivados organofosforados pueden dar lugar a la fosforilación del resto de serina presente en el centro activo de la enzima a través de un mecanismo semejante al indicado para los carbamatos (Figura 10.25).

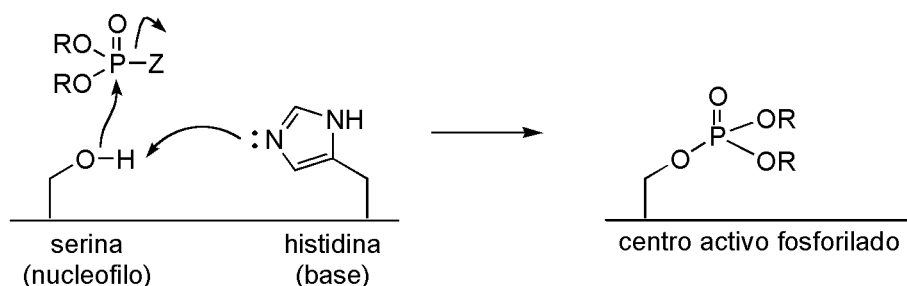


Figura 10.25. Inhibición de la enzima acetilcolinesterasa por fosforilación del centro activo.

Los insecticidas organofosforados representan un ejemplo de inhibidores irreversibles de la enzima acetilcolinesterasa. Químicamente, se caracterizan por poseer un buen nucleófilo, generalmente un grupo fenóxido o *para*-nitrofenóxido (Figura 10.26), lo que aumenta su reactividad frente a nucleófilos, como es el caso del resto de serina del centro activo de la enzima.

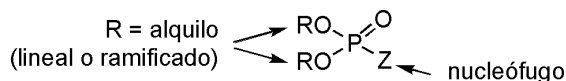


Figura 10.26. Estructura general de los insecticidas organofosforados.

Algunos compuestos de este tipo, tales como la *fluostigmina* o el *sarín* (Figura 10.27), se desarrollaron como gases de combate durante la Segunda Guerra Mundial, aunque nunca se usaron con fines bélicos. Entre los compuestos con utilidad terapéutica destacaremos el *ecotiofato*, utilizado en el tratamiento del glaucoma por vía tópica.

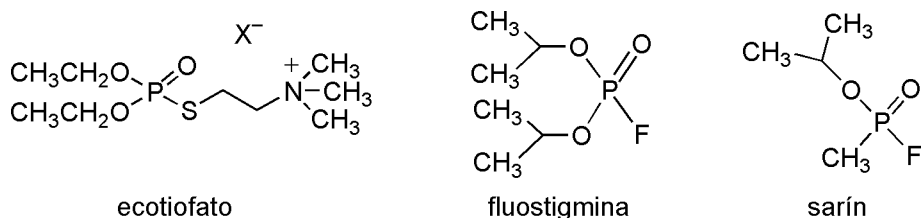


Figura 10.27. Inhibidores de tipo organofosforado.

Sin embargo, la mayor parte de los organofosforados encuentran aplicación como insecticidas. Tal es el caso de los tiofosfatos paratión (nitroestigmina) y malatión, entre otros (Figura 10.28).

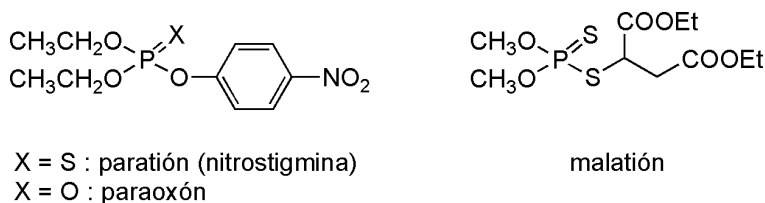


Figura 10.28. Insecticidas organofosforados.

Es interesante señalar que los tiofosfatos son compuestos muy lipófilos capaces de ser absorbidos extensamente a través de las membranas. No obstante, son relativamente inertes frente a la acetilcolinesterasa a menos que se oxiden metabólicamente a los correspondientes fosfatos, que son los verdaderos agentes fosforilantes y responsables de la toxicidad de estos compuestos. Este proceso metabólico es mucho más rápido en los insectos que en los mamíferos, por lo que la toxicidad en estos es relativamente escasa. La ruta metabólica mayoritaria en los mamíferos es la hidrólisis a un tiofosfato monoácido que se excreta en la orina como tal (Figura 10.29).

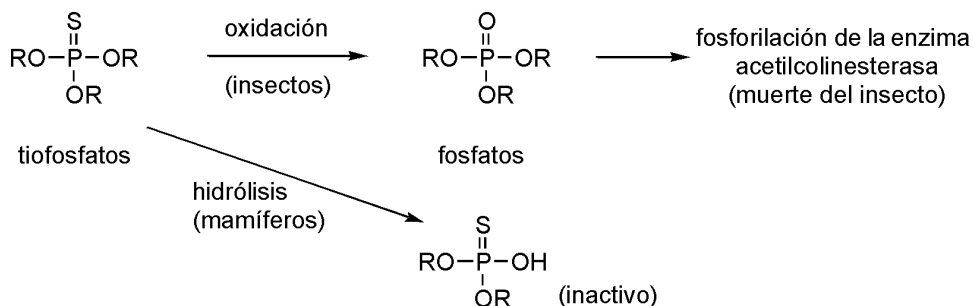


Figura 10.29. Metabolismo diferencial de los tiofosfatos en insectos y en mamíferos.

10.8.3. Regeneración de la enzima acetilcolinesterasa

El conocimiento detallado del mecanismo de hidrólisis de la acetilcolinesterasa ha permitido el diseño racional de compuestos capaces de regenerar su centro activo. Dichos compuestos han encontrado utilidad en el tratamiento de las intoxicaciones agudas o crónicas causadas por los inhibidores, tanto de naturaleza reversible como irreversible, indicados en los apartados anteriores.

En el caso de los organofosforados, el antídoto ideal ha de ser capaz de desplazar el grupo fosfato presente en el centro activo fosforilado de la enzima. Ello requiere la rotura de un enlace oxígeno-fósforo mediante la participación de un nucleófilo externo que sea capaz de formar un enlace covalente con el átomo de fósforo más fuerte que el que este forma con el resto de serina del centro activo.

Los fosfatos orgánicos se hidrolizan con hidroxilamina, compuesto sin aplicación terapéutica debido a su elevada toxicidad. Sin embargo, la incorporación de la función oxima en una estructura diseñada para interactuar con las zonas complementarias del centro activo de la enzima condujo a la *pralidoxima*, cuya reacción con el grupo fosfato se indica en la Figura 10.30.

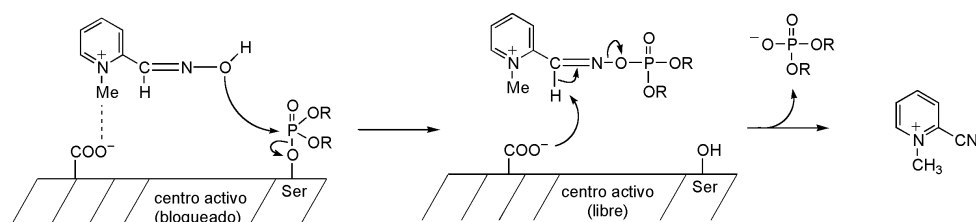


Figura 10.30. Regeneración del centro activo de la acetilcolinesterasa por la pralidoxima.

Debido a la elevada afinidad de la pralidoxima por la enzima acetilcolinesterasa, las reacciones de naturaleza inespecífica son poco importantes, lo que se refleja en la escasa toxicidad de este compuesto.

10.9. FÁRMACOS ANTAGONISTAS SOBRE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Los antagonistas muscarínicos responden al perfil característico del antagonismo reversible competitivo ya que muestran elevada afinidad por los receptores muscarínicos pero su actividad intrínseca es nula. Al impedir la unión de la acetilcolina sobre sus receptores, su aplicación terapéutica se basa en aprovechar las consecuencias derivadas del bloqueo del sistema parasimpático. Los antagonistas M2 se emplean como antiespasmódicos (reducción del tono vagal), en medicación preanestésica (reducción de secreciones gástricas), en of-

talmología (dan lugar a midriasis, útil en el examen del fondo de ojo), en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (acción anticolinérgica a nivel del SNC) y en el tratamiento de la bradicardia. Recientemente, se está prestando atención al desarrollo de antagonistas muscarínicos M3 como fármacos para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

Los primeros antagonistas muscarínicos conocidos fueron los alcaloides *atropina* y *atrosina*, formas racémicas de la *hiosciamina* y *escopolamina*, respectivamente. Estos alcaloides se aíslan a partir de ciertas especies vegetales de la familia de las solanáceas. Estructuralmente, presentan en común el núcleo del tropano (8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano, Figura 10.31).

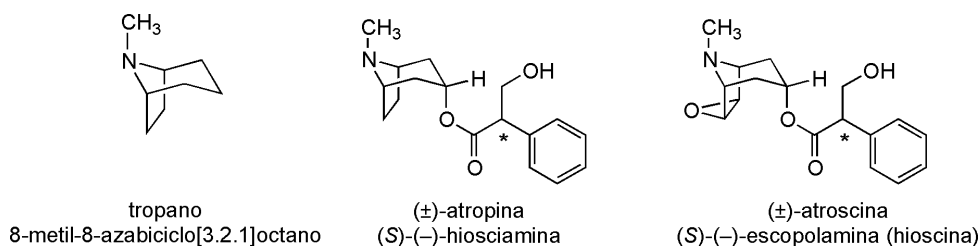


Figura 10.31. Alcaloides derivados del tropano.

La atropina se obtiene de las hojas de la belladona (*Atropa belladonna*). Se aísla en forma racémica, aunque el producto natural no lo es. Debido a la elevada acidez y a la facilidad de racemización del protón de la posición bencílica, la hiosciamina (forma natural) se obtiene en forma de mezcla racémica (atropina) tras el proceso extractivo. A modo de curiosidad, las hojas de belladona fueron muy apreciadas por las mujeres en la antigüedad como cosmético (de ahí el nombre de «belladona»), por la dilatación pupilar asociada a su actividad anticolinérgica.

La relación estructural entre la atropina y la acetilcolina se pone de manifiesto en la Figura 10.32.

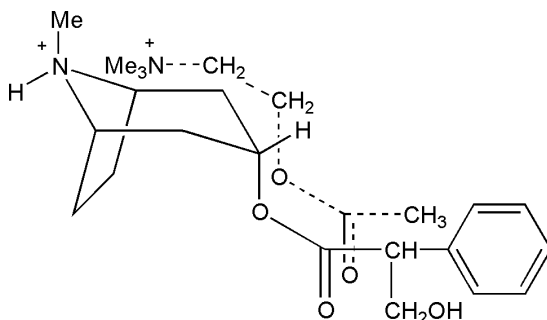
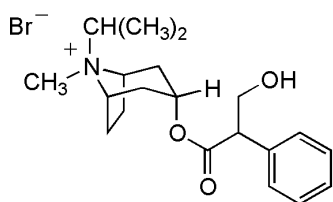


Figura 10.32. Relación estructural entre la acetilcolina y la atropina en su forma protonada.

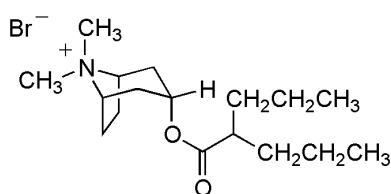
Las diferencias más significativas entre ambas estructuras se centran en el mayor volumen de la atropina, especialmente la porción aromática, lo que hace pensar en zonas de unión accesorias de naturaleza hidrófoba en las proximidades del lugar de unión del grupo éster de la acetilcolina sobre el receptor muscarínico. La estructura del tropano no parece esencial para la acción anti-muscarínica.

10.9.1. Análogos semisintéticos de los alcaloides del tropano

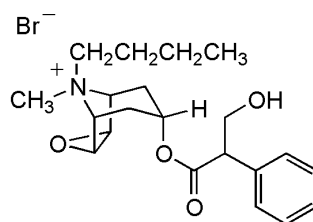
Con objeto de eliminar las acciones centrales de estos alcaloides y de reforzar la acción antiespasmódica periférica, se han descrito diversas sales de amonio, algunas de las cuales se indican en la Figura 10.33.



bromuro de ipratropio



metilbromuro de anisotropina



butilbromuro de escopolamina

Figura 10.33. Modificaciones moleculares de los alcaloides del tropano.

Estos derivados presentan una absorción sistémica escasa y se usan principalmente en el tratamiento de úlceras gastrointestinales (asociados a antiácidos para prolongar su acción), así como en todos aquellos trastornos que requieren una reducción de las secreciones y la contracción de la fibra lisa en general.

10.9.2. Antimuscarínicos M2

Son compuestos de síntesis estructuralmente relacionados con la acetilcolina. Incorporan una zona accesorias de elevado volumen y lipofilia en las proximidades del grupo éster, como se había puesto de manifiesto en los alcaloides relacionados con la atropina. Pueden asimismo presentar sustituyentes volu-

minosos sobre el átomo de nitrógeno, lo que pone de manifiesto la presencia de zonas complementarias hidrófobas a ese nivel. Estructuralmente se clasifican en *ésteres de aminoalquilo*, *aminopropanoles* y *aminoamidas*. Las estructuras generales de estas familias de fármacos se indican en la Figura 10.34.

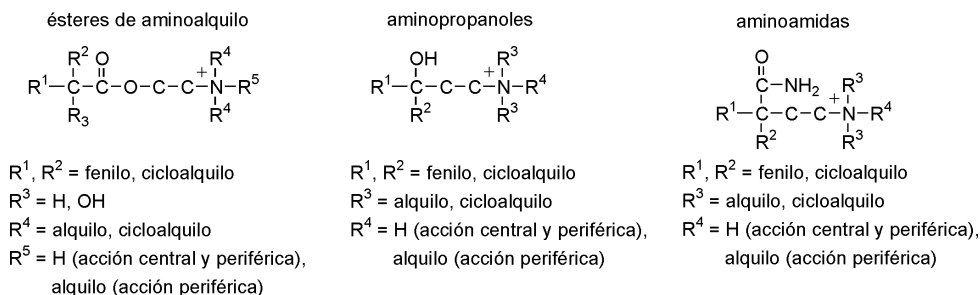


Figura 10.34. Familias estructurales de antimuscarínicos M2.

En todos los casos, la cuaternización del átomo de nitrógeno conduce a compuestos desprovistos de acción central. En cuanto a las aminas terciarias, algunas de ellas pueden emplearse por sus efectos sobre el SNC como antiparkinsonianos, especialmente los derivados de aminopropanoles. En la Figura 10.35 se indican algunos de los antimuscarínicos de síntesis de uso más frecuente.

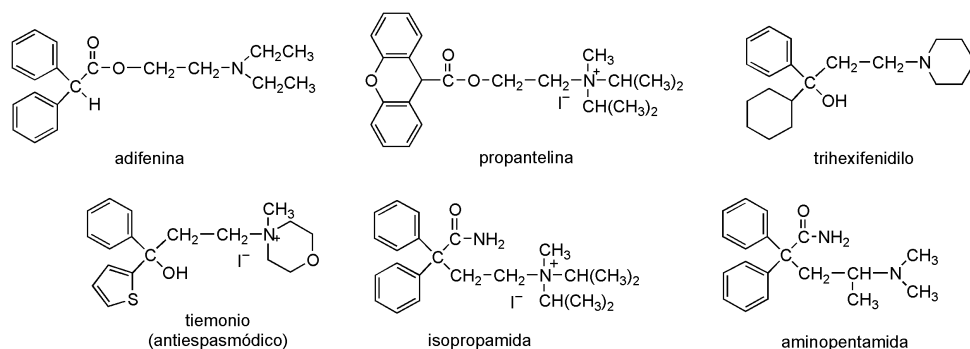


Figura 10.35. Algunos antimuscarínicos M2 de síntesis.

10.9.3. Antimuscarínicos M3

Como se ha indicado anteriormente, los antimuscarínicos M3 se han diseñado como fármacos para el tratamiento de la incontinencia urinaria. Se han descrito algunas aminoamidas, carbamatos y aminas terciarias, cuyas características estructurales no difieren demasiado de las indicadas en el apartado anterior para los antimuscarínicos M2 clásicos. Muchos de ellos se encuentran en fase avanzada de desarrollo. En la Figura 10.36 se indican algunos de los más representativos.

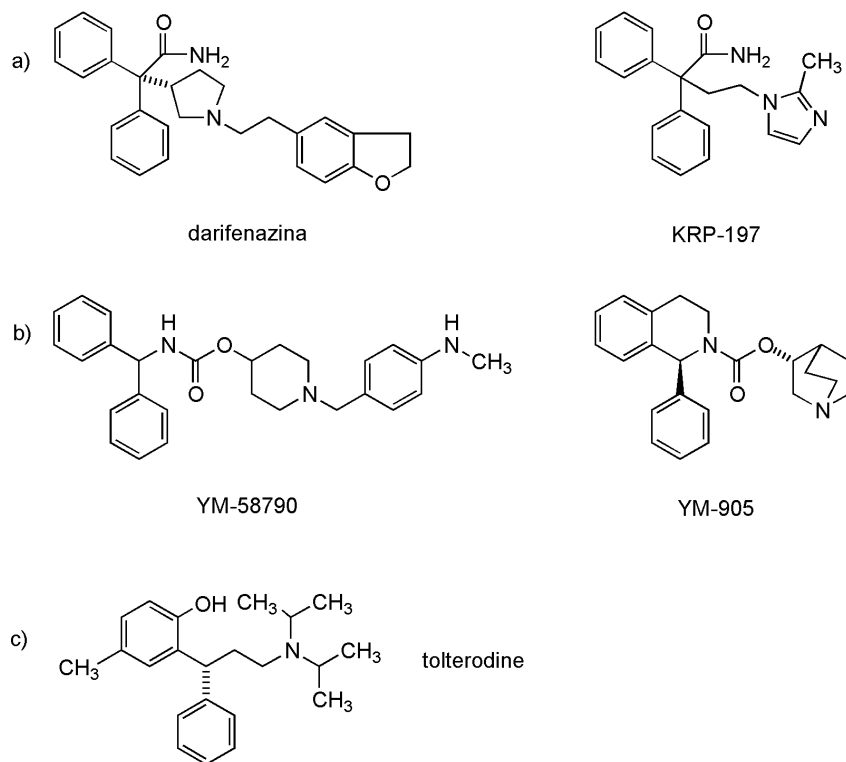


Figura 10.36. Antimuscarínicos M3: a) aminoamidas; b) carbamatos; c) aminas terciarias.

10.10. FÁRMACOS ANTAGONISTAS SOBRE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS

El primer compuesto conocido con actividad antagonista sobre los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular fue el *cloruro de tubocurarina* (Figura 10.37), principio activo contenido en el curare, extracto de la planta *Chondodendron tomentosum*, utilizada por los indios amazónicos en las artes de caza por sus propiedades paralizantes.

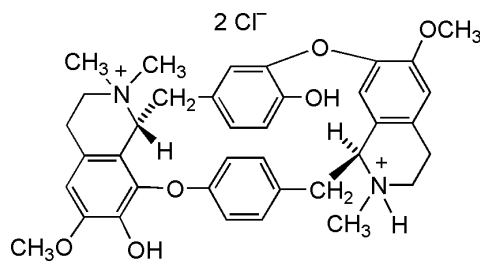


Figura 10.37. Cloruro de tubocurarina.

La elucidación estructural de la tubocurarina requirió un considerable esfuerzo, ya que hasta treinta años después de su aislamiento no se pudo determinar la estructura correcta. Aparte de su complejidad, se supuso erróneamente que se trataba de una sal amónica doble, lo que, no obstante, sirvió para el desarrollo de curarizantes sintéticos más simples, derivados de sales de amonio dobles, que son los que se emplean en la actualidad. Otro problema asociado a la determinación estructural de la tubocurarina es la ausencia de agrupación éster, lo que, en un principio, no podía explicarse a la luz de los conocimientos existentes en aquel momento sobre el receptor nicotínico. Hoy día se sabe que la acción bloqueadora de la tubocurarina, así como la de los análogos sintéticos con estructura de sal de amonio doble, radica en la presencia de dos centros catiónicos separados 1,4 nm (*distancia nicotínica* o «*curarizante*» en las uniones neuromusculares) que permiten el anclaje de la molécula sobre uno de los lugares de unión de la acetilcolina y sobre una zona accesoria en la que, probablemente, se halla presente un residuo de cisteína, como se muestra en la Figura 10.38.

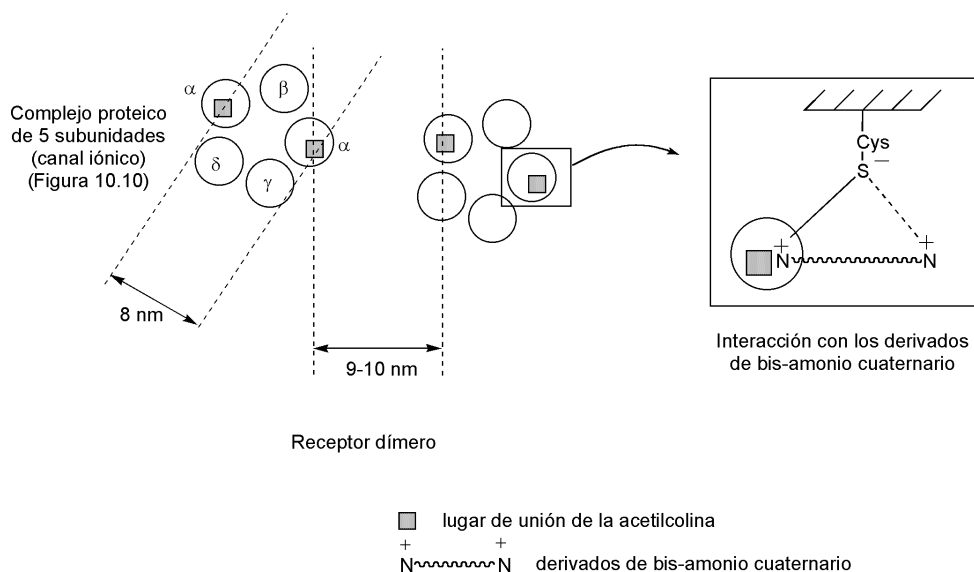


Figura 10.38. Modelo de interacción de los derivados de bisamonio cuaternario con el receptor nicotínico.

La posibilidad de que los derivados de bisamonio cuaternario se unan simultáneamente sobre las dos subunidades α del complejo proteico constituyente del canal iónico no es factible en función de la elevada distancia existente entre ellas (alrededor de 8 nm). Por otra parte, tampoco es posible entre subunidades α de monómeros diferentes, ya que están separados una distancia de unos 10 nm.

El diseño de sales de amonio dobles que incorporan la distancia nicotínica entre los centros catiónicos ha conducido a bloqueadores de los *receptores ni-*

cotínicos de la unión neuromuscular. Se emplean como coadyuvantes a la anestesia general, para facilitar la intubación endotraqueal y producir relajación de la musculatura esquelética durante la cirugía o ventilación mecánica.

Según su modo de acción, los bloqueadores nicotínicos de este tipo se clasifican en:

Despolarizantes (leptocurares): Dan lugar a una inhibición de tipo no competitivo respecto a la acetilcolina. Su acción bloqueadora va precedida de una estimulación breve del receptor (despolarización), lo que no es deseable desde un punto de vista terapéutico. El *suxametonio* (Figura 10.39) es el único fármaco de este grupo con aplicación terapéutica ya que se hidroliza con relativa facilidad y da lugar a un bloqueo más breve.

No despolarizantes (paquicurares): Dan lugar a una inhibición competitiva, por lo que su acción revierte en presencia de inhibidores de la acetilcolinesterasa. Son estructuras de gran tamaño, como la propia tubocurarina, y los análogos sintéticos (*atracurio*) o derivados de aminoesteroides como el *bromuro de pancuronio* (Figura 10.39).

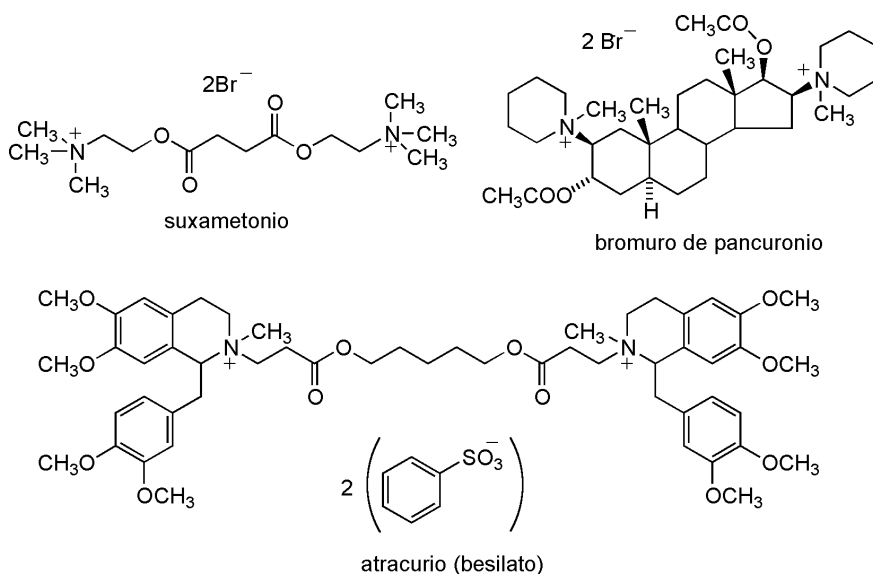


Figura 10.39. Bloqueadores del receptor nicotínico de la placa motora («curarizantes»).

En el atracurio se intentan combinar algunas de las características estructurales de la tubocurarina y del suxametonio. El atracurio experimenta un metabolismo rápido que permite su uso como fármaco blando (Capítulo 5) por administración intravenosa. La desactivación controlada se basa en una eliminación de Hofmann, proceso muy favorable incluso en un medio débilmente alcalino como el pH fisiológico (7,4). El carácter atrayente de electrones

de la sal de amonio aumenta considerablemente la acidez de los protones de la posición β , responsables del inicio del proceso de eliminación, como se indica en la Figura 10.40.

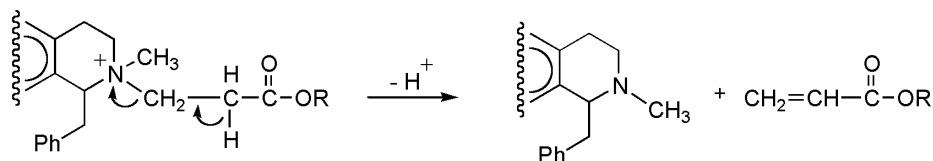


Figura 10.40. Desactivación metabólica del atracurio.

De la modificación de la longitud del espaciador carbonado en las sales de amonio doble resultaron toda una serie de homólogos que diferían de los compuestos que acabamos de estudiar por su elevada selectividad frente al *receptor nicotínico ganglionar*. En general, se trata de sales de amonio dobles con un espaciador más corto, lo que permite definir una *distancia nicotínica de 0,7 nm* como la óptima para ese tipo de receptores. Algunos de los compuestos de este tipo, denominados *ganglioplégicos*, se indican en la Figura 10.41.

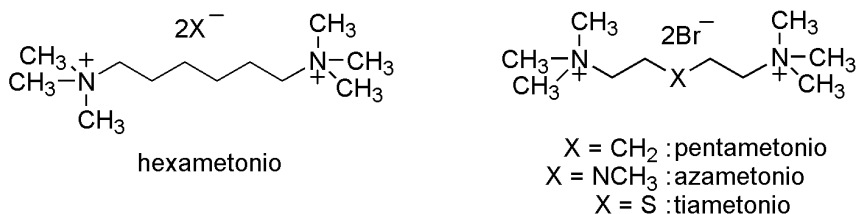


Figura 10.41. Ganglioplégicos.

Desde un punto de vista terapéutico, estos compuestos se utilizaron como antihipertensores. Sin embargo, su uso ha ido decreciendo paulatinamente debido a la gran cantidad de efectos secundarios que presentan como consecuencia del bloqueo simultáneo de todo el sistema nervioso vegetativo y al descubrimiento de otros tipos de antihipertensores más eficaces. No obstante, su descubrimiento y su utilización como herramientas farmacológicas ha permitido discernir diferencias topológicas significativas entre los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular y de la sinapsis ganglionar.

Notas

1. En la actualidad se ha demostrado la participación del óxido nítrico en numerosos procesos, por lo que constituye una nueva diana terapéutica en el diseño de fármacos. Asimismo, el estudio de las funciones reguladoras del óxido nítrico en el epitelio de los vasos sanguíneos ha permitido conocer el mecanismo de la acción vasodilatadora y antianginosa de los nitritos y

los nitratos orgánicos. En realidad, estos compuestos actúan como generadores de óxido nítrico, lo que da lugar a un incremento de los niveles de GMP_c y una relajación generalizada de la musculatura lisa.

2. La enfermedad de Alzheimer da lugar a un proceso degenerativo que se caracteriza por la pérdida de neuronas colinérgicas y un marcado descenso en la actividad de la enzima colina acetiltransferasa en varias regiones cerebrales.
3. Estos fármacos representan un ejemplo de bioisostería no clásica entre una sal de piridinio y una sal de anilinio (Capítulo 7).

Fármacos moduladores de la noradrenalina

La *noradrenalina* es el neurotransmisor que se libera en la unión entre la fibra postganglionar del sistema simpático y el órgano efector.

Estrechamente relacionada con la noradrenalina, tanto estructural como fisiológicamente, se encuentra la *adrenalina*, hormona que se biosintetiza en la médula adrenal y que, como es característico en las hormonas, se libera a la circulación sanguínea. Químicamente, tanto la adrenalina como la noradrenalina pertenecen a la familia de las *catecolaminas* por contener en su estructura el núcleo del catecol (*orto*-dihidroxibenceno) (Figura 11.1).

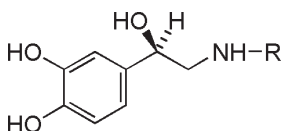


Figura 11.1. Estructura de la (*R*)-noradrenalina (R=H) y de la (*R*)-adrenalina (R=CH₃).

Desde un punto de vista fisiológico, la estimulación del sistema simpático predispone al organismo para situaciones de lucha y de alerta. Aunque los efectos fisiológicos son múltiples, aquéllos sobre los que más directamente ha incidido el desarrollo de fármacos con capacidad para modular las acciones de la noradrenalina son la *hipertensión*, la *midriasis*, la *taquicardia*, la *broncodilatación* y algunos de sus efectos metabólicos, como la lipólisis y su implicación en la *obesidad*.

El desarrollo de fármacos adrenérgicos ha sido posible gracias al conocimiento de los procesos bioquímicos relacionados con la noradrenalina, es decir, los relacionados con su biosíntesis, almacenamiento, liberación, recaptación,

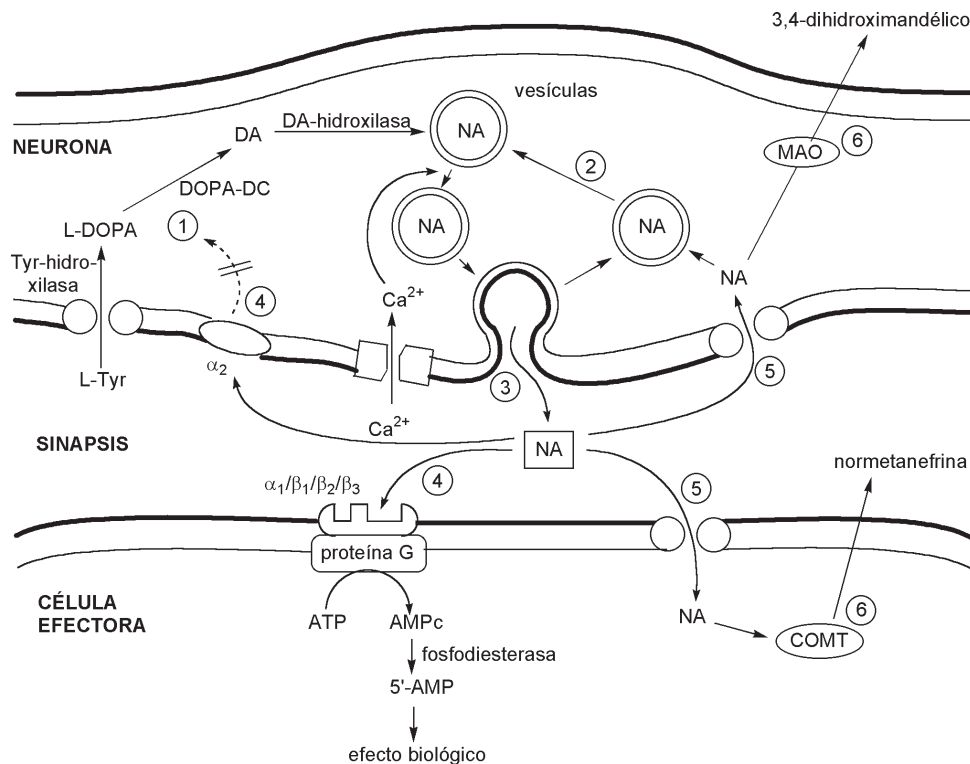


Figura 11.2. Esquema de la sinapsis adrenérgica: 1) biosíntesis; 2) almacenamiento; 3) liberación; 4) unión a receptores; 5) recaptación; 6) metabolismo.

metabolismo y, especialmente, la acción sobre los receptores específicos. En la Figura 11.2 se esquematizan dichos procesos.

11.1. BIOSÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y LIBERACIÓN DE NORADRENALINA

La biosíntesis de noradrenalina tiene lugar en la terminación de la neurona adrenérgica, en las proximidades de la sinapsis. En la Figura 11.3 se esquematiza el proceso biosintético a partir de la L-tirosina, aminoácido esencial que, al igual que los restantes α -aminoácidos, se transporta al interior de la célula mediante un mecanismo de transporte activo.

La primera etapa, determinante de la velocidad del proceso, está catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa y conduce a la L-DOPA. Es en esta etapa sobre la que tiene lugar un mecanismo de control de retroalimentación (*feed-back*) promovido por el propio producto final de la secuencia biosintética. La descarboxilación de la L-DOPA a dopamina está catalizada por la L-aminoáci-

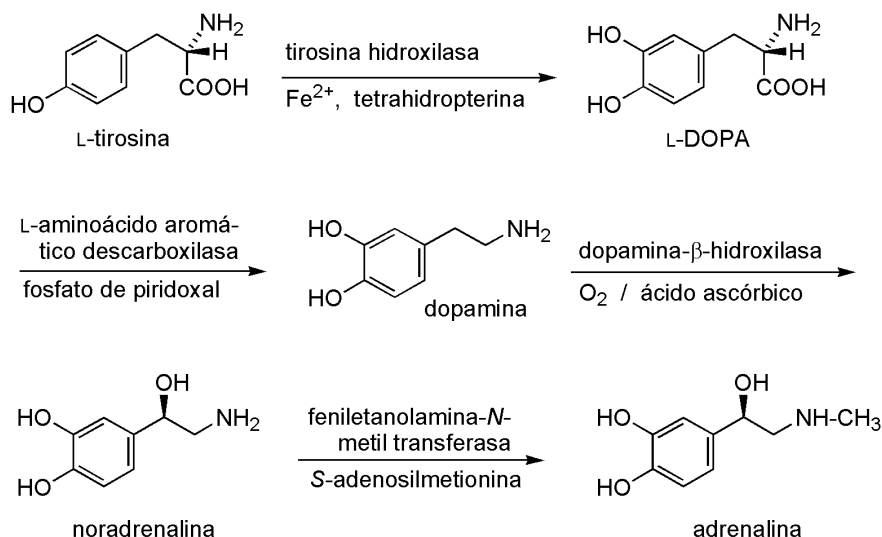


Figura 11.3. Biosíntesis de catecolaminas.

do-aromático descarboxilasa, enzima responsable de la descarboxilación de aminoácidos de configuración L.

La dopamina formada en el citoplasma por descarboxilación de la L-DOPA se almacena en vesículas especializadas, mediante un proceso de transporte activo, para completar su transformación a noradrenalina por la acción de la enzima dopamina- β -hidroxilasa. Esta enzima introduce de forma estereoespecífica un grupo hidroxilo sobre la posición bencílica, que se convierte en un centro estereogénico de configuración absoluta *R*. En la biosíntesis de la adrenalina en la médula adrenal, además de los procesos indicados, tiene lugar la metilación del átomo de nitrógeno en un proceso catalizado por la enzima feniletanolamina-*N*-metil transferasa.

En situación de reposo, la noradrenalina (NA) se encuentra almacenada en las vesículas en forma de complejo con ATP (Figura 4.24), aproximadamente en una relación NA/ATP = 4:1. La llegada de un impulso nervioso a las terminaciones de la neurona adrenérgica provoca una entrada masiva de iones Ca^{2+} al interior de la neurona, lo que promueve la liberación del neurotransmisor hacia la sinapsis mediante un proceso de exocitosis cuyas bases mecánicas no están del todo aclaradas.

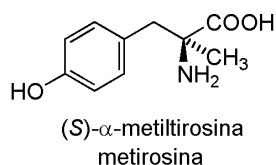
11.1.1. Inhibidores de la biosíntesis de noradrenalina

Aunque, en principio, la inhibición de cualquiera de las cuatro enzimas que intervienen en la biosíntesis de la noradrenalina podría ser un blanco adecuado para el desarrollo de inhibidores selectivos, solamente se ha alcanzado un cier-

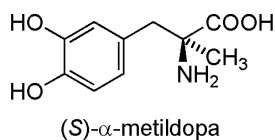
to éxito en la inhibición de dos de ellos, la *tirosina-hidroxilasa* y la *L-aminoácido-aromático descarboxilasa*. De las restantes enzimas, aunque se conocen compuestos con marcado carácter inhibitor, ninguna de ellas ha alcanzado un uso que permita considerarlo como algo más que una herramienta bioquímica en estudios de investigación básica.

La *tirosina hidroxilasa* es la enzima sobre el que resultaría, *a priori*, más eficaz el diseño de inhibidores por ser a ese nivel donde se regula la biosíntesis de noradrenalina. Sin embargo, solamente la *metirosina* ((*S*)- α -metiltirosina, Figura 11.4), un inhibidor competitivo de la enzima, ha alcanzado cierta utilidad terapéutica, aunque tan sólo en el control de las crisis hipertensivas ocasionadas por el exceso de noradrenalina asociado al feocromocitoma¹.

En cuanto a la inhibición de la enzima *L-aminoácido-aromático descarboxilasa*, la α -*metildopa* (Figura 11.4) se emplea en el tratamiento de la hipertensión esencial².



inhibidor de la *tirosina hidroxilasa*



inhibidor de la *L-aminoácido aromático descarboxilasa*

Figura 11.4. Inhibidores de la biosíntesis de noradrenalina.

Aunque inicialmente se postuló que la α -metildopa actuaba exclusivamente como inhibidor de la enzima *L-aminoácido-aromático descarboxilasa*, más tarde se demostró que también es sustrato de esa enzima y puede incorporarse en la ruta biosintética de las catecolaminas. En consecuencia, la α -metildopa conduce a la α -metilnoradrenalina, un agonista α_2 central que inhibe la producción de noradrenalina (Figura 11.5).

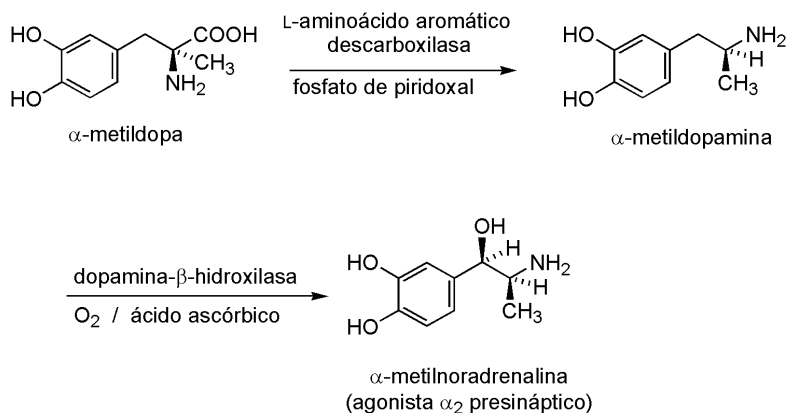


Figura 11.5. Biosíntesis de la α -metilnoradrenalina.

Por último, la acción antihipertensora de la α -metildopa también puede explicarse como consecuencia del carácter de *falso transmisor* de la α -metilnoradrenalina. Esta catecolamina es capaz de desplazar parcialmente a la noradrenalina de las vesículas de almacenamiento en las terminaciones nerviosas adrenérgicas y de liberarse tras la llegada de un impulso nervioso. Sin embargo, la menor actividad intrínseca (agonismo parcial) de la α -metilnoradrenalina con relación a la noradrenalina, proporciona una respuesta adrenérgica de menor intensidad con el consiguiente descenso de la estimulación simpática.

11.1.2. Inhibidores del almacenamiento de noradrenalina

En la medicina popular hindú ya eran conocidos los efectos sedantes y antihipertensores de los extractos de las raíces de la *Rauwolfia serpentina*. Alrededor de 1950 se aisló y caracterizó la *reserpina* (Figura 11.6) como uno de los principios activos responsables de la actividad de la droga. Aunque prácticamente no se utiliza en la actualidad como antihipertensivo, la reserpina fue uno de los primeros fármacos introducidos en Occidente con dicha finalidad.

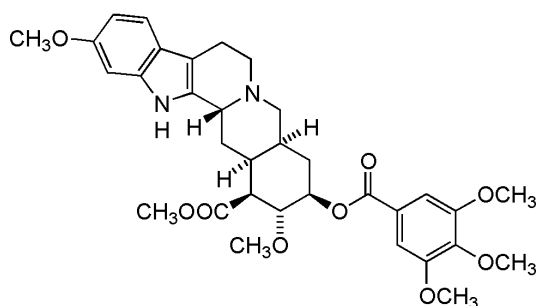


Figura 11.6. Reserpina.

La reserpina debe su acción al vaciamiento de los depósitos de ciertas aminas biógenas (especialmente noradrenalina y serotonina) por inhibición de los mecanismos de transporte activo responsables de su acumulación en las vesículas de almacenamiento. Puesto que la reserpina puede atravesar la barrera hematoencefálica, el modo de acción indicado permite explicar sus efectos sedantes.

11.1.3. Inhibidores de la liberación de noradrenalina

Este tipo de compuestos también se conocen con el nombre de bloqueadores neuronales. Dan lugar a la inhibición de la liberación del neurotransmisor tras la llegada de un impulso nervioso. Estructuralmente, estos compuestos tienen en común su naturaleza catiónica por tratarse de sales de amonio (*bretilio*, *xilocolina*) o guanidinas (*guanetidina*, *debrisoquina*, *betanidina*) (Figura 11.7).

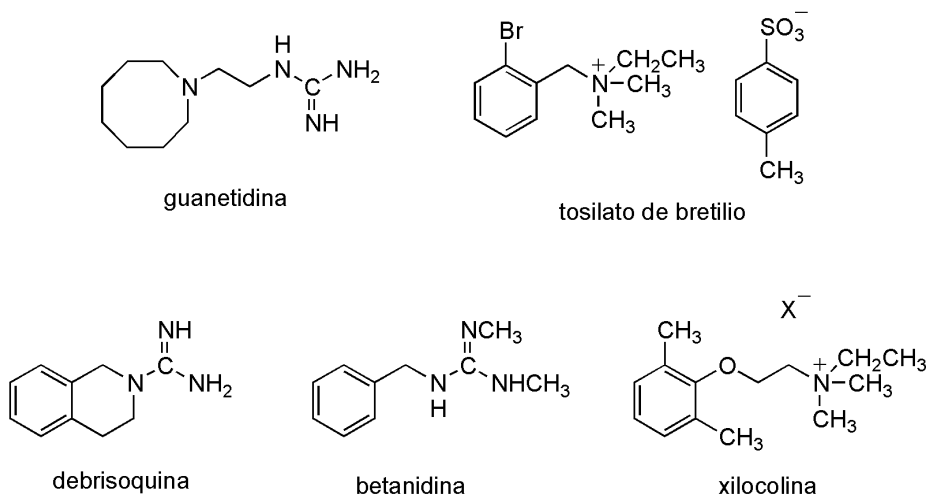


Figura 11.7. Inhibidores de la liberación de noradrenalina.

Por ser compuestos extensamente ionizados o catiónicos, su absorción oral es escasa (de hecho, los compuestos con estructura de sal de amonio se administran por vía endovenosa), no atraviesan la barrera hematoencefálica y actúan exclusivamente a nivel periférico. Sin embargo, prácticamente han caído en desuso como antihipertensores debido a la gran cantidad de efectos secundarios que presentan como consecuencia de su falta de selectividad en el bloqueo adrenérgico.

11.2. METABOLISMO Y RECAPTACIÓN

La reinstauración del tono adrenérgico basal tras la acción del neurotransmisor sobre los receptores postsinápticos se debe, fundamentalmente, a los procesos de recaptación hacia la neurona presináptica («recaptación-1»), que suponen hasta un 95% de la noradrenalina liberada. Una vez en el interior de la fibra preganglionar, una parte vuelve a las vesículas de almacenamiento mientras que otra parte es metabolizada por la MAO mitocondrial (monoaminoxidasa, Capítulo 5) y la aldehído deshidrogenasa a *ácido 3,4-dihidroximandélico*. A nivel postsináptico, se conoce un mecanismo de recaptación semejante, aunque menos eficaz («recaptación-2»). Parte de la noradrenalina recaptada es metabolizada por la COMT (catecol *O*-metil transferasa) a *normetanefrina*. Ambos metabolitos son susceptibles de metabolismo posterior en las plaquetas y en el hígado (Figura 11.8).

Los inhibidores selectivos de estas enzimas se desarrollarán detalladamente en el Capítulo 13.

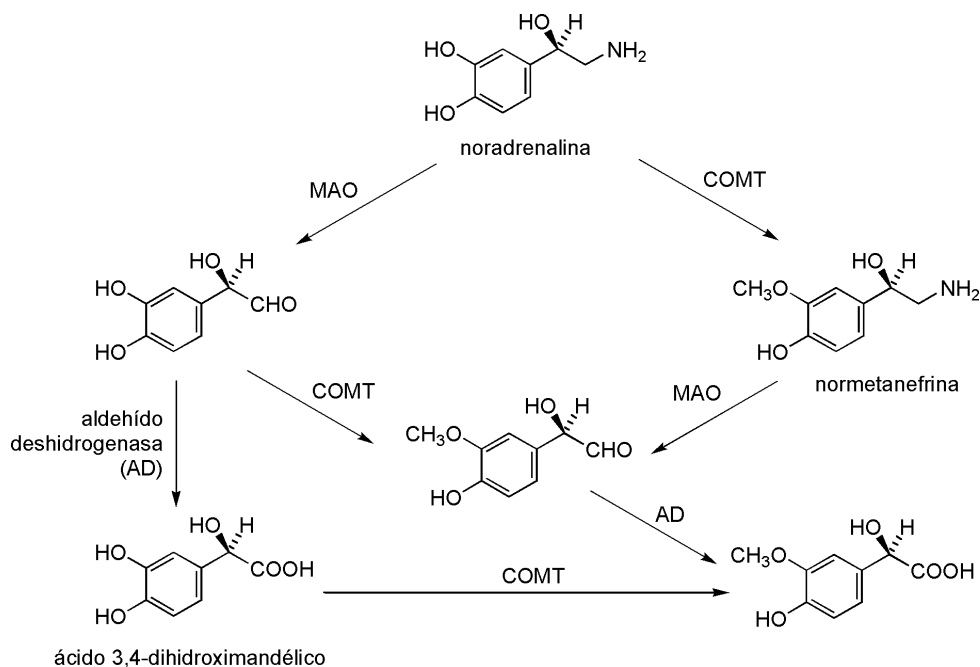


Figura 11.8. Metabolismo de la noradrenalina; MAO: monoaminooxidasa, COMT: catecol *O*-metil transferasa, AD: aldehído deshidrogenasa.

11.2.1. Ariletilaminas: adrenérgicos indirectos

La actividad adrenérgica indirecta está ligada a ciertos compuestos estructuralmente relacionados con la noradrenalina que se caracterizan por competir con esta en los procesos de recaptación, almacenamiento y metabolismo. Dado que la mayoría de estos compuestos tienen una actividad intrínseca escasa o nula sobre los receptores adrenérgicos postsinápticos, su acción adrenérgica es consecuencia del aumento de la concentración de noradrenalina en la sinapsis³. No obstante, los compuestos con actividad intrínseca apreciable se consideran adrenérgicos de *acción mixta*, ya que combinan el efecto indirecto con el directo.

La clasificación entre acción «indirecta» o «mixta» no es evidente en muchos casos. A continuación se resumen algunas de las relaciones estructura-actividad más significativas para este tipo de compuestos (Figura 11.9).

Estructuralmente, estos compuestos presentan el esqueleto de feniletilamina, que es compatible con distintos patrones de sustitución. En general, la acción indirecta está asociada a:

- Sustitución sobre el átomo de nitrógeno con grupos alquilo (metilo, isopropilo o *terc*-butilo) (4) (Figura 11.9).

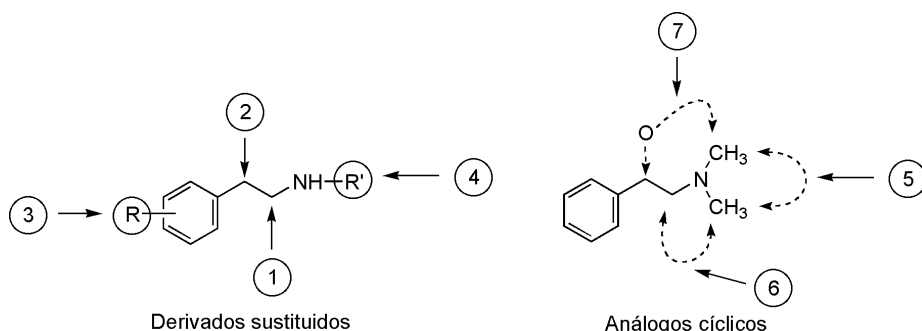


Figura 11.9. Modificaciones estructurales en los adrenérgicos indirectos.

- b) Incorporación del átomo de nitrógeno en un sistema heterocíclico (5) como, por ejemplo, el *prolintano*.
- c) Mono o disustitución en posición α respecto al átomo de nitrógeno (1). Ciclación sobre el átomo de nitrógeno para dar sistemas heterocíclicos (6) como, por ejemplo, el *metilfenidato*. Obsérvese que, en estos casos, los compuestos resultantes son malos sustratos de la MAO, lo que prolonga la acción indirecta de los mismos.
- d) Ausencia de grupo hidroxilo en posición benéfica (2). Si hay un átomo de oxígeno en esa posición, suele estar formando parte de un sistema heterocíclico que incluye al átomo de nitrógeno (7) como, por ejemplo, la *fenmetrazina*.
- e) Ausencia de sustituyentes en el anillo aromático (3), o bien reemplazamiento del mismo por un sistema cicloalifático, como en el caso de la *propilhexedrina*.

En todos los casos, los compuestos resultantes, dada su mayor lipofilia respecto a los adrenérgicos directos, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y dar lugar a efectos centrales. Dichos efectos se caracterizan por una acción estimulante general, acompañada de multitud de efectos secundarios, de entre los que destaca la anorexia. Aunque este efecto se ha aprovechado con fines terapéuticos en el tratamiento de la obesidad, las tendencias actuales se basan en el desarrollo de alternativas más seguras y eficaces, como los agonistas selectivos β_3 (Apartado 11.3.1), ciertos inhibidores de la recaptación de serotonina (Capítulo 14), así como inhibidores de esterasas (Capítulo 23). En la Figura 11.10 se indican algunos de los adrenérgicos indirectos de uso más corriente.

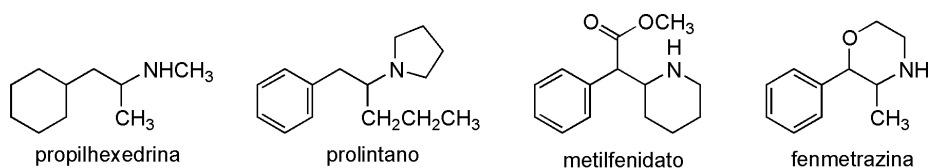


Figura 11.10. Algunos ejemplos de adrenérgicos indirectos.

La acción adrenérgica directa tiene como máximo exponente el propio neurotransmisor, la noradrenalina. Así pues, todos aquellos compuestos con patrones de sustitución intermedios entre los típicamente indirectos y los de la noradrenalina caerán dentro de la categoría ciertamente ambigua de adrenérgicos de acción «mixta», dependiendo su grado de acción directa o indirecta de las características estructurales más predominantes en cada caso, así como del tipo de ensayo farmacológico que se escoja para su evaluación. El alcaloide *efedrina*, así como el *metaraminol* y la *fenilefrina*, junto con otros derivados sintéticos, constituyen ejemplos de compuestos con acción adrenérgica mixta (Figura 11.11).

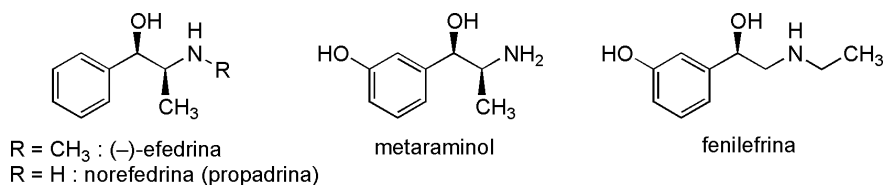


Figura 11.11. Algunos ejemplos de adrenérgicos de acción mixta.

11.3. ACCIÓN DIRECTA SOBRE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

La subclasificación de los receptores adrenérgicos en α y β llevada a cabo por Ahlquist alrededor de 1950 constituyó uno de los mayores avances en el conocimiento del sistema adrenérgico y en el diseño de compuestos capaces de modular sus respuestas.

La subclasificación de Ahlquist se basa en la naturaleza de las respuestas observables en diferentes órganos frente a distintos agonistas, concretamente el neurotransmisor *noradrenalina*, la hormona *adrenalina* y el derivado sintético *isoprenalina* (Figura 11.12).

Así, se identificaron los receptores α -adrenérgicos como aquéllos capaces de responder a los agonistas anteriormente indicados en el orden:



mientras que en los receptores β -adrenérgicos el orden de actividad sería:



Desde que Ahlquist definió esta subclasificación, se han descubierto nuevas moléculas, tanto agonistas como antagonistas que, juntamente con la ayuda de técnicas de biología molecular, han permitido ampliar esta subclasificación en nuevos subtipos de receptores α y β , concretamente hasta seis de tipo α y tres de tipo β . Sin embargo tan sólo nos limitaremos a los receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 y β_3 , por ser los mejor conocidos y también por ser estos sobre los que inte-

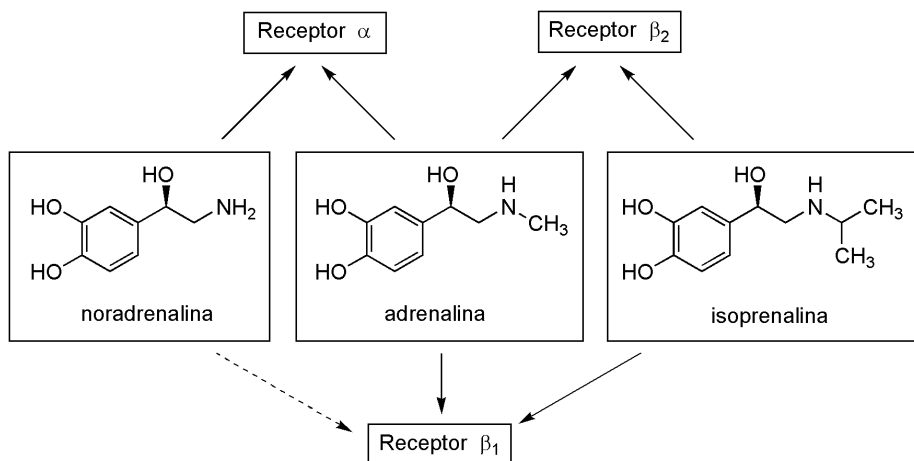


Figura 11.12. Catecolaminas de acción directa sobre los receptores adrenérgicos.

raccionan la mayor parte de los fármacos adrenérgicos de uso más frecuente o en desarrollo.

Desde un punto de vista funcional, los receptores adrenérgicos, tanto α como β , pertenecen a la familia de receptores de membrana ligados a proteína G, cuyo mecanismo general de amplificación ya ha sido comentado anteriormente (Capítulo 4). En cuanto a su localización, se trata de receptores postsinápticos, excepto los α_2 , que son principalmente presinápticos e intervienen en la regulación de la biosíntesis de noradrenalina. Aunque se conocen también receptores α_2 postsinápticos, su papel no está del todo aclarado y no los consideraremos.

El potencial terapéutico que ofrece la posibilidad de actuar selectivamente sobre alguno de los receptores indicados, bien sea por estimulación o por bloqueo de los mismos, es muy extenso dada la diversidad de acciones fisiológicas mediadas por el sistema simpático. Sin embargo, el diseño de fármacos adrenérgicos se ha orientado básicamente hacia los agonistas α_1 , como vasoconstrictores, los agonistas α_2 centrales como hipotensores, los antagonistas α_1 como antihipertensores, los antagonistas β_1 cardiosselectivos como antianginosos, los agonistas β_2 como broncodilatadores y vasodilatadores y los agonistas β_3 como fármacos contra la obesidad.

11.3.1. Ariletanolaminas

La mayoría de fármacos derivados de esta estructura son *agonistas adrenérgicos* que se emplean como *vasoconstrictores* (α_1), *broncodilatadores* (β_2) o como *fármacos contra la obesidad* (β_3). Entre las relaciones estructura-actividad más sobresalientes de las ariletanolaminas destacan (Figura 11.13):

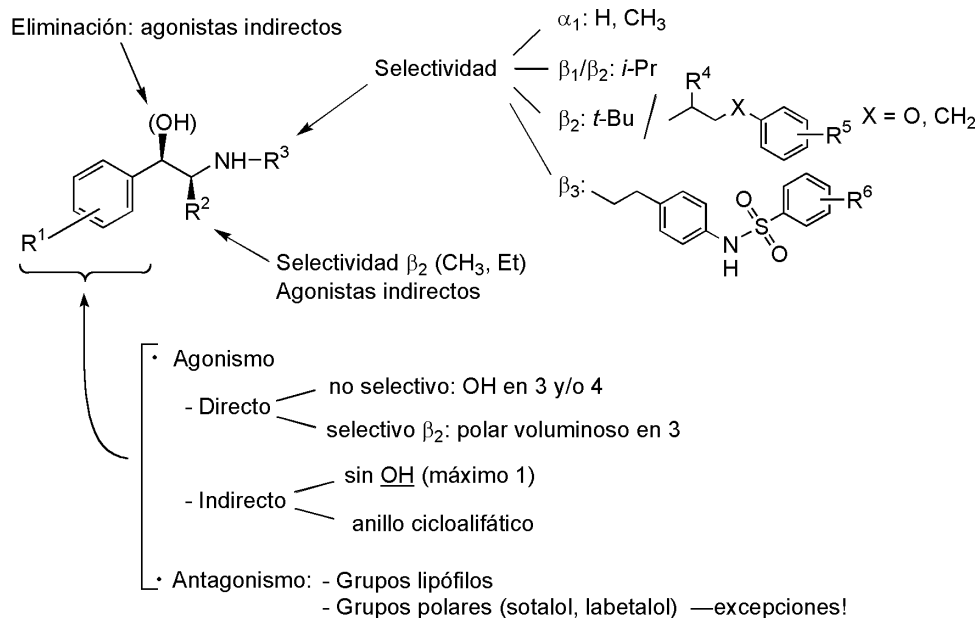


Figura 11.13. Relaciones estructura-actividad en las ariletanolaminas adrenérgicas.

- a) El átomo de carbono de la posición bencílica constituye un centro estereogénico que ha de presentar la configuración absoluta *R* para la actividad agonista máxima, al igual que en las catecolaminas naturales. La interacción con los receptores adrenérgicos es estereoespecífica, ya que los isómeros de configuración absoluta *S* presentan una actividad comparable a la de los análogos carentes de grupo hidroxilo en dicha posición.
- b) Los sustituyentes sobre el anillo aromático condicionan la naturaleza agonista o antagonista de la molécula. Aunque hay excepciones como, por ejemplo, la *metoxamina* (Figura 11.14) y los bloqueadores adrenérgicos *labetalol* y *sotalol* (Figura 11.18), la presencia de grupos polares sobre el anillo aromático conduce a agonistas adrenérgicos. En general, se trata de derivados mono o dihidroxilados en posiciones 3 y/o 4 (Figura 11.14).

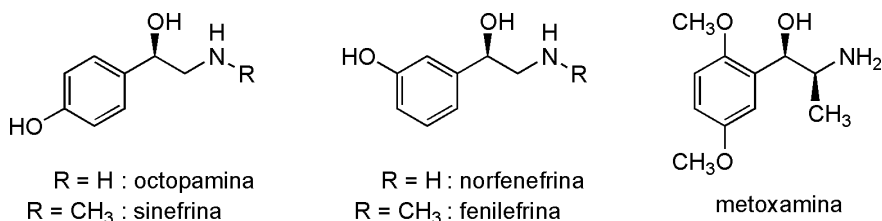


Figura 11.14. Ejemplos de fármacos adrenérgicos α_1 .

- c) Aunque la selectividad β_2 depende, fundamentalmente, de la naturaleza del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno, la introducción de grupos voluminosos y polares sobre la posición 3 del sistema aromático también contribuye positivamente, como en el *salbutamol* y el *carbuterol*. Dichos grupos pueden también formar parte de un sistema heterocíclico adicional, como en el *procaterol* (Figura 11.15).

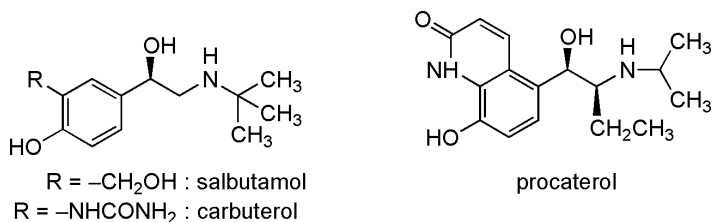


Figura 11.15. Agonistas adrenérgicos β_2 por sustitución en el anillo aromático.

- d) Desde un punto de vista metabólico, todos aquellos patrones de sustitución distintos de la agrupación 3,4-dihidroxifenilo conducen a compuestos más resistentes a la COMT, por lo que mostrarán una mejor biodisponibilidad.
- e) Los sustituyentes R^3 sobre el átomo de nitrógeno de las ariletanolaminas condicionan la selectividad α o β de la molécula (Figura 11.13). Así, ya hemos indicado que mientras que el carácter α_1 es máximo para $\text{R}^3=\text{H}$ (noradrenalina), un grupo isopropilo conduce a una selectividad β prácticamente exclusiva, aunque no selectiva entre β_1 y β_2 (*isoproterenol*, *orcioprenalina*). El cambio a *terc*-butilo suele ser suficiente en muchos casos para dar lugar a selectividad β_2 (*terbutalina*), aunque son bastante frecuentes los grupos arilalquilo o ariloxialquilo, ramificados o no, con la misma finalidad (*bufenina*, *isoxsuprina*, *fenoterol*, Figura 11.16).

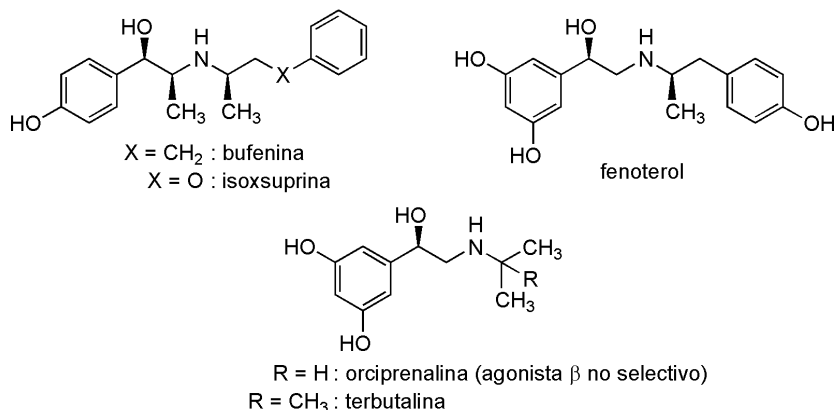


Figura 11.16. Agonistas adrenérgicos β_2 por sustitución sobre el átomo de nitrógeno.

- f) En cuanto al sustituyente R^2 sobre la cadena lateral, solamente son posibles grupos alquilo de pequeño volumen, tales como metilo y etilo. En general, dan lugar a una cierta selectividad β_2 derivada de una menor actividad sobre los receptores α_1 y β_1 . La selectividad β_2 se manifestará principalmente en aquellas moléculas en las que la naturaleza de los sustituyentes sobre el anillo aromático y/o sobre el átomo de nitrógeno condicione una cierta selectividad β . Conviene recordar que la presencia de un sustituyente R^2 en la cadena lateral da lugar a la introducción de un nuevo centro estereogénico en la molécula. En todos los casos, el diastereómero activo es el de configuración absoluta $1R,2S$. Asimismo, la presencia de un sustituyente R^2 en posición α respecto al átomo de nitrógeno disminuye la afinidad de estos compuestos por la MAO. Sin embargo, ello no tiene consecuencias demasiado importantes ya que siguen siendo sustratos de la COMT.

Por último, indicaremos que las ariletanolaminas agonistas con selectividad sobre los receptores de los adipocitos (receptores β_3) conducen a un incremento de la hidrólisis de lípidos, lo que puede aprovecharse terapéuticamente en el control de la obesidad. La selectividad β_3 está relacionada con la naturaleza del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno, de tipo sulfonamida (Figura 11.17). La mayoría ellos todavía se encuentran en fase preclínica.

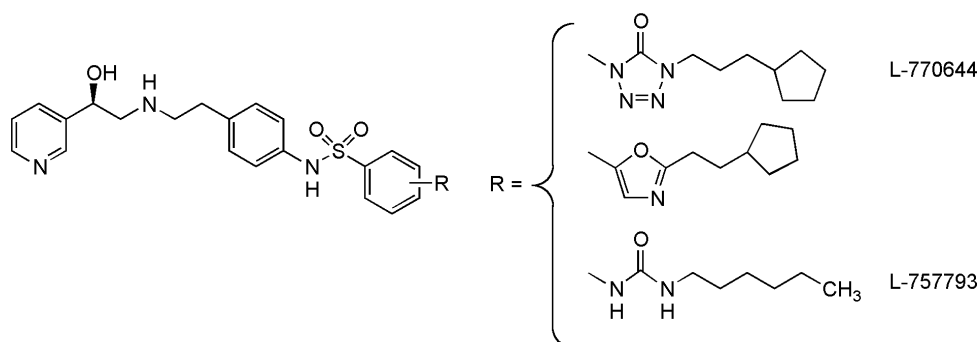


Figura 11.17. Ariletanolaminas agonistas β_3 .

11.3.2. Ariloxipropanolaminas

Como se ha indicado anteriormente, la naturaleza de los sustituyentes sobre el anillo aromático puede condicionar la aparición de efectos bloqueadores. Así, alrededor de 1960, una década después de que Ahlquist propusiera su clasificación de los receptores adrenérgicos, se describió el primer bloqueador selectivo de los receptores β , el *dicloroisoproterenol* o DCI. Aunque sin utilidad clínica, por presentar asimismo un carácter agonista parcial, se sintetizaron gran número de análogos con estructura de ariletanolamina. El *sotalol*, bloqueador β

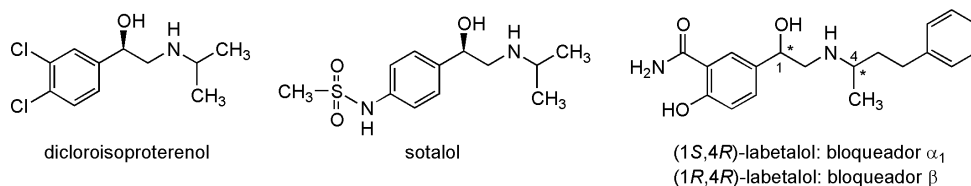


Figura 11.18. Bloqueadores β -adrenérgicos con estructura de ariletanolamina.

no selectivo, y el *labetalol*, bloqueador β no selectivo y bloqueador α_1 , son los únicos bloqueadores adrenérgicos derivados de ariletanolaminas todavía en uso (Figura 11.18).

Algo más tarde, se describió el *pronetalol*, introducido inicialmente como bloqueador β desprovisto de carácter agonista parcial, pero que no llegó a comercializarse al observarse la inducción de tumores en animales de experimentación. No obstante, modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre el pronetalol condujeron al *propranolol*, el primer bloqueador β -adrenérgico con utilidad terapéutica y cabeza de serie de la familia de las ariloxipropanolaminas (Figura 11.19).

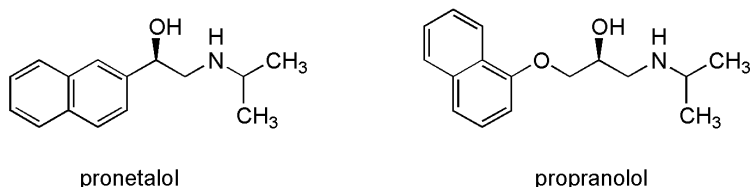


Figura 11.19. Relación estructural entre el pronetalol y el propranolol.

Aunque inicialmente pudiera parecer que la introducción de un grupo oximetileno en la cadena lateral del propranolol podría modificar sustancialmente la interacción de los grupos amino e hidroxilo con el receptor adrenérgico, estudios de rayos X a partir de diversas sales de ariletanolaminas, tanto agonistas como antagonistas, así como de ariloxipropanolaminas, han permitido plantear la hipótesis de que la conformación mayoritaria es aquélla en la que los grupos arilo (o ariloximetilo) y amino guardan una relación *antiperiplanar* y los grupos OH y NHR una relación *sinclinal*. Ello permite la formación de un enlace por puente de hidrógeno intramolecular, como se indica en la Figura 11.20.

Aunque, como sabemos, la conformación de la molécula en estado cristalino no tiene por qué coincidir con la conformación activa, los estudios de análisis conformacional en disoluciones acuosas mediante técnicas de RMN- ^1H han conducido a resultados semejantes. No obstante, en algunas sales derivadas de ariloxipropanolaminas se ha postulado la existencia de conformaciones alternativas. En una de ellas (III), el grupo amino protonado se asociaría con el grupo OH por formación de un enlace de hidrógeno intramolecular a través de

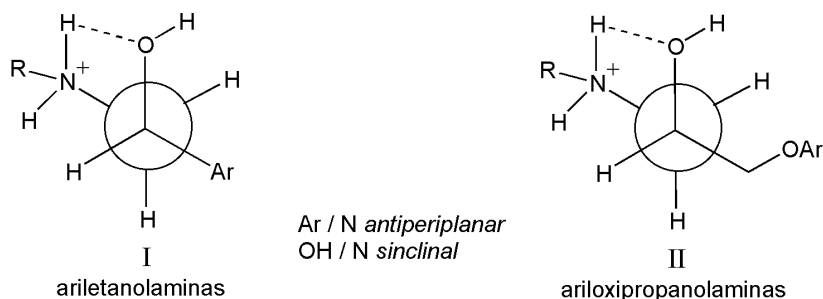


Figura 11.20. Equivalencia conformacional entre las ariletanolaminas y las ariloxipropanolaminas.

un ciclo de 7 eslabones en el que participaría el contraión empleado en la formación de la sal, generalmente cloruro. Asimismo, también es posible una conformación de silla (IV) reforzada por enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el grupo amino protonado y los grupos hidroxilo y éter (Figura 11.21).

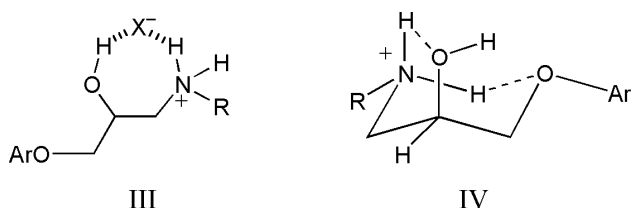


Figura 11.21. Conformaciones alternativas postuladas para algunas ariloxipropanolaminas en disolución acuosa.

Un aspecto que puede inducir a confusión a la hora de comparar la estructura de las ariloxipropanolaminas con la de las ariletanolaminas es el relativo a la notación estereoquímica del átomo de carbono que soporta el grupo hidroxilo en la cadena lateral. Así, debido a la diferente prioridad de los sustituyentes alrededor de dicho átomo, la configuración *S* en las ariloxipropanolaminas es equivalente a la *R* de las ariletanolaminas. En consecuencia, los eutémeros de las ariloxipropanolaminas son los de configuración *S*, cuya disposición espacial es superponible con la de las ariletanolaminas de configuración *R* (Figura 11.22).

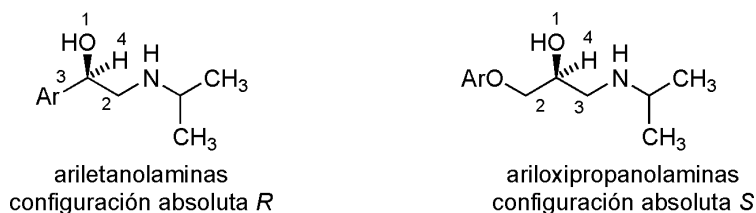


Figura 11.22. Equivalencia configuracional entre las ariletanolaminas de configuración absoluta *R* y las ariloxipropanolaminas de configuración absoluta *S*.

A partir del propranolol se sintetizaron diversos análogos que permitieron extraer algunas conclusiones respecto a las relaciones estructura-actividad en esta familia de fármacos. Así:

- En general, los requisitos estructurales a nivel del átomo de nitrógeno son semejantes a los hallados en las ariletanolaminas, lo que sugiere un lugar de unión común para esta porción de la molécula, aunque no necesariamente para el resto aromático.
- Respecto a la porción aromática, los naftoxi derivados, como el propranolol, son relativamente poco tolerantes respecto a la introducción de sustituyentes en el anillo. Una excepción la constituyen los sistemas parcialmente saturados como en el nadolol y en el bunolol. Sin embargo, en los derivados fenólicos resultan posibles diversos patrones de sustitución que conducen a compuestos bloqueadores β no selectivos (Figura 11.23).

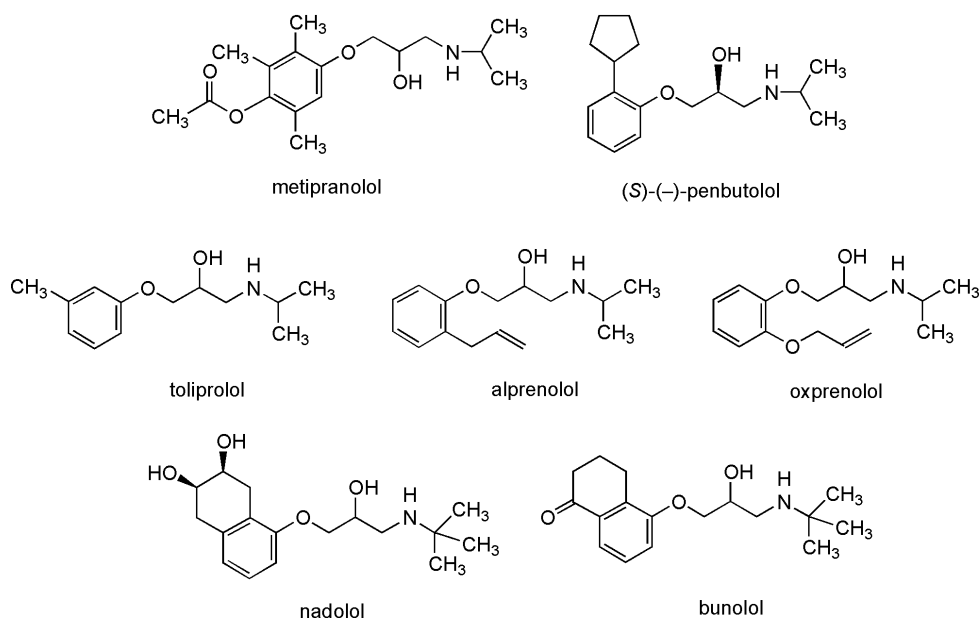


Figura 11.23. Ejemplos de variaciones en la porción aromática de las ariloxipropanolaminas.

Se conocen diversos análogos heterocíclicos del propranolol con potencia bloqueadora β similar o superior a la de este. Así, se han descrito análogos derivados del benzofurano, benzotiofeno, indol, benzodioxino, quinoleína, dibenzopirano y carbostirilo, entre otros. En la Figura 11.24 se indican las relaciones estructura-actividad más sobresalientes para este tipo de bloqueadores.

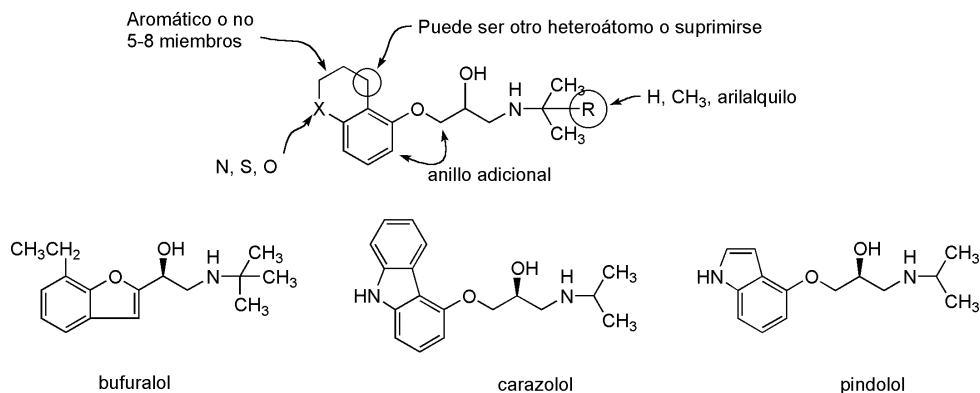


Figura 11.24. Análogos heterocíclicos del propranolol.

11.3.2.1. Ariloxipropanolaminas con selectividad β_1

Hacia 1970 se describió la síntesis de una nueva familia de ariloxipropanolaminas *cardioselectivas* cuyo prototipo es el *practolol* (Figura 11.25).

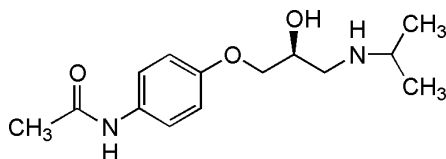


Figura 11.25. Practolol, cabeza de serie de las ariloxipropanolaminas cardioselectivas.

Estructuralmente, se caracterizan por presentar un sustituyente en posición *para* del sistema aromático. Aunque la selectividad β_1 no parece depender de la naturaleza electrónica de dicho sustituyente (compárese, por ejemplo, el *practolol*, Figura 11.25, con el *atenolol*, Figura 11.27), sí es importante la capacidad del mismo para adoptar una conformación extendida de tipo *transoide*. Una evidencia de ello es la ausencia de selectividad del análogo del practolol resultante de la incorporación del grupo acetamido en un ciclo adicional (Figura 11.26).

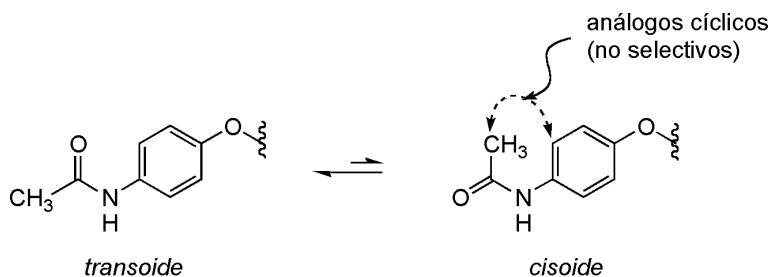


Figura 11.26. Equilibrio conformacional del grupo acetamido del practolol.

En la Figura 11.27 se indican algunos de los bloqueadores β_1 selectivos más utilizados.

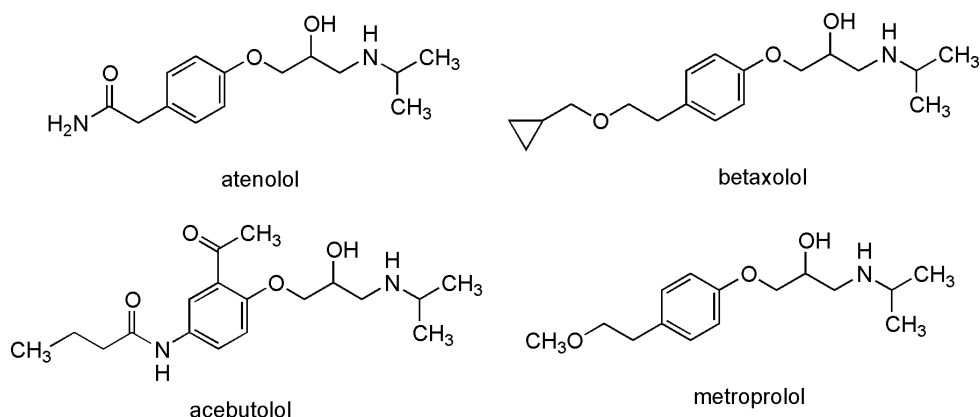


Figura 11.27. Algunas de las ariloxipropanolaminas cardioselectivas más representativas.

Debido al potencial terapéutico de esta familia de fármacos, los bloqueadores β_1 selectivos despertaron un gran interés en diversos grupos de investigación, lo que dio lugar a multitud de análogos resultantes de la modificación del anillo aromático y del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno. En este sentido, cabe destacar los bloqueadores cardioselectivos resultantes de la introducción de grupos arilalquilo sobre el átomo de nitrógeno, según los patrones de sustitución indicados en la Figura 11.28. Es interesante observar la similitud estructural entre este tipo de sustituyentes y los responsables de la selectividad β_2 en las ariletanolaminas.

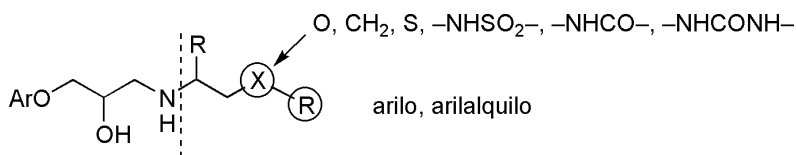


Figura 11.28. Ariloxipropanolaminas cardioselectivas por modificación del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno.

11.3.3. Derivados de la 2-imidazolina

Aunque estructuralmente relacionados entre sí, los derivados que contienen la estructura de 2-imidazolina presentan una amplia diversidad de efectos adrenérgicos, entre los que destacan el *agonismo* α_1 (utilidad como vasoconstrictores periféricos), el *agonismo* α_2 a nivel central (antihipertensivos de acción central) y el *antagonismo* α_1 (vasodilatadores periféricos).

Desde un punto de vista estructural, distinguiremos entre los derivados de 2-aril o 2-arilalquil-2-imidazolina (**I**) y los derivados de 2-arilamino-2-imidazolina (**II**) (Figura 11.29).



Figura 11.29. Tipos estructurales de 2-imidazolinas.

La naturaleza de la sustitución presente en las estructuras de tipo **II** permite considerar al anillo de 2-imidazolina como un fragmento de una agrupación de guanidina, pudiéndose representar estos compuestos según el equilibrio tautomérico que se indica en la Figura 11.30.

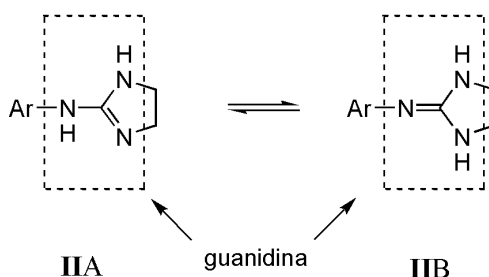


Figura 11.30. Equilibrio tautomérico en las 2-arilamino-2-imidazolinas.

Sin embargo, el pK_a de la *clonidina* ($pK_a = 8,3$), uno de los fármacos más representativos de este grupo, está lejos de los valores próximos a 13 propios de los derivados de guanidina⁴. Este dato parece indicar que la contribución del tautómero **IIB** en el equilibrio es escasa por requerir la participación del par de electrones del átomo de nitrógeno directamente unido al anillo aromático. Por otra parte, el volumen de los dos átomos de cloro en posición *orto* en la clonidina, contribuiría a la falta de coplanaridad entre el anillo aromático y el de 2-imidazolina (Figura 11.31).

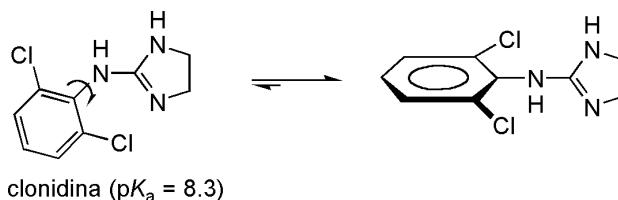


Figura 11.31. Coplanaridad impedida en la clonidina.

La *clonidina* es el único representante del grupo de las 2-arilamino-2-imidazolininas con utilidad terapéutica. Es un agonista α_2 de acción central que se emplea como antihipertensivo. A pesar de que actúa por un mecanismo equivalente al de la α -metilnoradrenalina, se han caracterizado zonas de unión diferentes en el SNC para ambos compuestos.

El estudio de las relaciones estructura-actividad llevado a cabo sobre la clonidina, ha revelado que el anillo de 2-imidazolina no es esencial para la actividad, aunque el anillo aromático requiere la sustitución en *orto* con átomos de cloro o con grupos metilo. Así, tanto el *guanabenz* como la *guanfacina* son análogos abiertos de la clonidina con un modo de acción semejante, aunque su uso terapéutico es escaso (Figura 11.32). En cambio, la *tramazolina*, en la que el sistema aromático es una tetralina, es un agonista α_1 periférico que actúa por un mecanismo semejante al de las 2-arilalquil-2-imidazolininas.

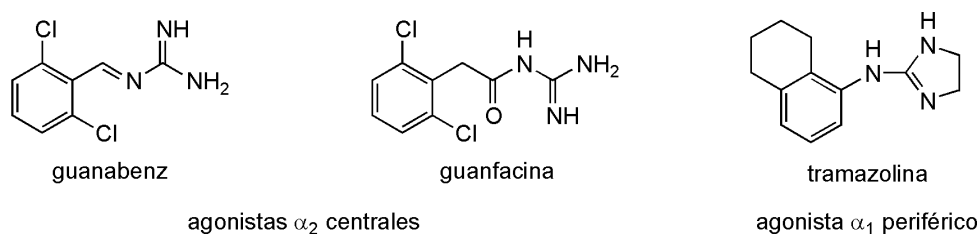


Figura 11.32. Análogos estructurales de la clonidina.

Entre los derivados de la 2-imidazolina pertenecientes a la estructura general **I** (2-arilalquil-2-imidazolina, Figura 11.29) se encuentran fármacos que actúan directamente sobre el receptor adrenérgico α_1 , tanto agonistas (vasoconstrictores periféricos, generalmente empleados en preparados tópicos como descongestionantes nasales y en colirios) como antagonistas (vasodilatadores periféricos). En la Figura 11.33 se indican algunos de los más significativos.

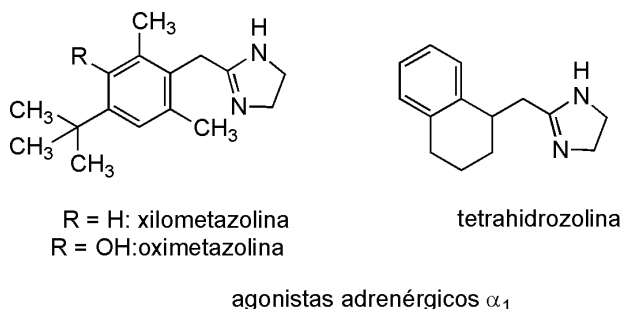


Figura 11.33. Derivados de 2-arilalquil-2-imidazolina.

Aunque en este tipo de estructuras se encuentra contenido el fragmento de ariletilamina (Figura 11.34), las relaciones estructura-actividad difieren sus-

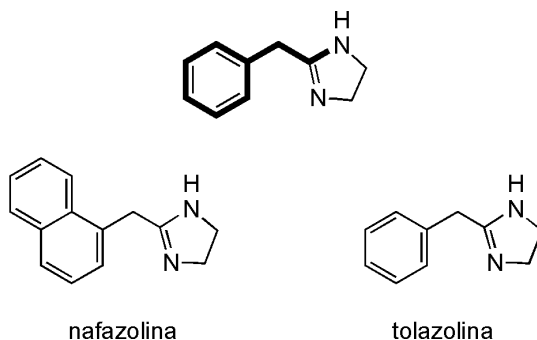


Figura 11.34. Relación estructural entre las 2-imidazolinas y las ariletilaminas.

tancialmente de las descritas anteriormente para estas. Un ejemplo ilustrativo de la singularidad de esta familia de compuestos lo encontramos en la *nafazolina* (agonista α_1) y la *tolazolina* (antagonista α_1). A diferencia de lo que suele ser usual en la mayoría de fármacos, el agonista es, en este caso, el compuesto con el sistema aromático de mayor superficie.

11.3.4. Derivados de la quinazolina

La *prazosina* (Figura 11.35), uno de los primeros *antagonistas* α_1 introducidos en terapéutica como antihipertensivo, es el representante más característico de esta familia de compuestos. Entre los derivados de la 4-amino-6,7-dimetoxiquinazolina desarrollados a partir de la prazosina se encuentran la *terazosina*, la *doxazosina* y la *trimazosina*, entre otros.

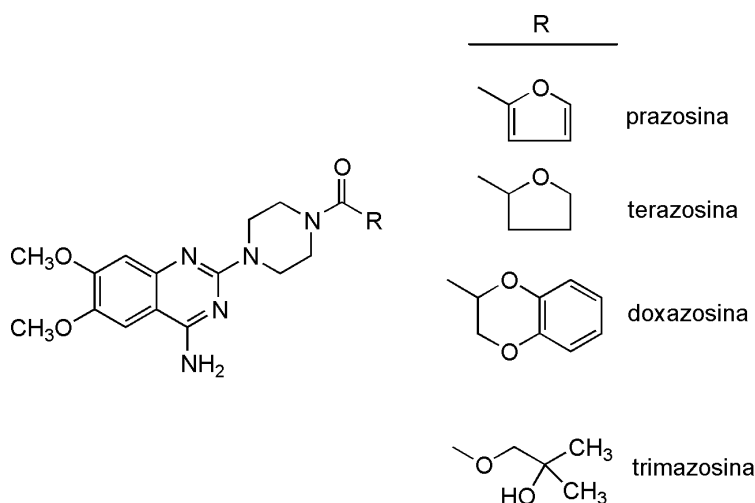


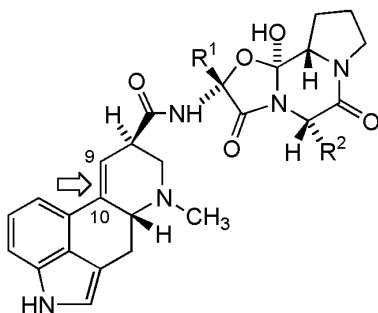
Figura 11.35. Algunos de los derivados de la quinazolina más representativos.

Las diferencias más notables entre ellas se encuentran en el cambio de las propiedades farmacocinéticas derivadas de la distinta naturaleza del sustituyente sobre uno de los átomos de nitrógeno del núcleo de la piperazina. Así, el cambio de furano (prazosina) por tetrahidofurano (terazosina) o benzodioxano (doxazosina), conduce a fármacos con una mayor vida media plasmática que permiten la administración de una sola dosis diaria.

11.3.5. Productos naturales

Se conocen diversos productos naturales que han encontrado aplicación terapéutica por sus acciones a nivel adrenérgico. Entre ellos, mencionaremos los siguientes:

a) *Alcaloides del cornezuelo del centeno*: Incluye un grupo de alcaloides indólicos aislados del hongo *Claviceps purpurea*, parásito del centeno. Las estructuras de algunos de los más representativos se indican en la Figura 11.36.



alcaloide	R ¹	R ²	derivado 9,10-dihidro
ergotamina	-CH ₃	-CH ₂ - 	dihidroergotamina
ergocristina	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ - 	dihidroergocristina
ergocriptina	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	dihidroergocriptina
ergocornina	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	dihidroergocornina

Figura 11.36. Alcaloides del cornezuelo del centeno.

Farmacológicamente, se caracterizan por un perfil de actividad bastante complejo, destacando, además de la acción *bloqueadora de los receptores α₁* adrenérgicos, la acción oxitócica (contracción del útero), por lo que se emplean además como inductores del parto. Sin embargo, los compuestos de semi-síntesis resultantes de la reducción del doble enlace en las posiciones 9 y 10,

pierden la acción oxitócica y se emplean por sus efectos bloqueadores α_1 a nivel central en el tratamiento de formas leves de arteriosclerosis cerebral y en migrañas.

Aunque todos estos compuestos son amidas del ácido lisérgico, únicamente la correspondiente dietilamida (LSD) da lugar a efectos alucinógenos por sus acciones a nivel central.

b) *Alcaloides derivados del núcleo del yohimbano*: La yohimbina y la rauwolfscina son los representantes más característicos de este grupo (Figura 11.37).

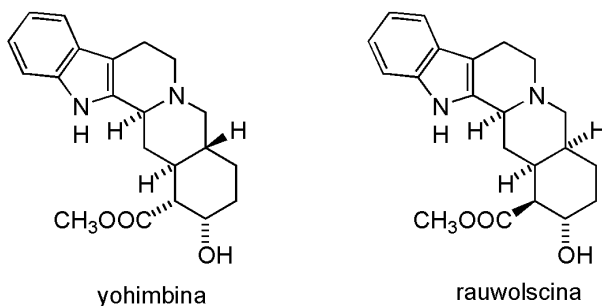


Figura 11.37. Alcaloides del núcleo del yohimbano.

Actúan por *bloqueo de los receptores α_2 presinápticos*, tanto a nivel central como periférico. Puesto que también son antagonistas de la serotonina, su perfil farmacológico es bastante complejo y sus aplicaciones terapéuticas limitadas. Sin embargo, estos compuestos han resultado de gran utilidad para la identificación y clasificación de los receptores α_1 y α_2 .

11.3.6. β -Haloalquilaminas

Como ya se indicó en el Capítulo 4, las β -haloalquilaminas son agentes alquilantes muy potentes, capaces de formar enlaces covalentes con la diana biológica. Aunque su aplicación más importante ha sido como antineoplásicos en las mostazas nitrogenadas (véase Capítulo 28) también se conocen algunos compuestos, como la *fenoxibenzamina* (Figura 11.38), que han encontrado utilidad en el marcaje y aislamiento de los receptores α_1 . Se trata, pues, de *bloqueadores adrenérgicos α_1* .

Si bien desde un punto de vista químico su reactividad no difiere de la ya comentada para las mostazas nitrogenadas, estructuralmente difieren de éstas por presentar una sola unidad de β -haloalquilamina, por lo que serán capaces de dar lugar a un solo enlace covalente con la diana biológica por molécula (Figura 11.38).

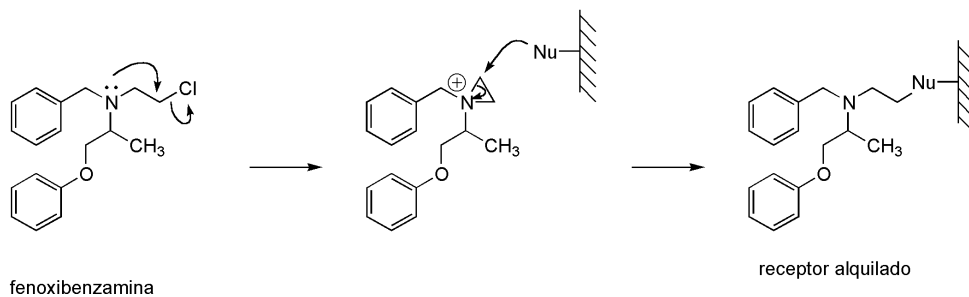


Figura 11.38. Formación de enlaces covalentes con la diana biológica en las β -haloalquilaminas bloqueadoras adrenérgicas α_1 .

La naturaleza irreversible el enlace formado, así como la relativa falta de selectividad de estos compuestos, limita su uso terapéutico.

11.3.7. Otras estructuras

Incluiremos en este apartado algunos compuestos singulares empleados en la actualidad como *bloqueadores adrenérgicos* α_1 pero que no han dado lugar a familias de fármacos estructuralmente relacionadas con ellos.

a) *indoramina*: Es un bloqueador α_1 (Figura 11.39). Su perfil farmacológico es complejo puesto que, además de diversas acciones a nivel cardiovascular, es capaz de bloquear los receptores de la serotonina así como los receptores H_1 de la histamina. Se emplea como antihipertensor.

b) *urapidilo*: Aunque se emplea como antihipertensor, no es un bloqueador α_1 selectivo, ya que presenta efectos a nivel central sobre los receptores de la serotonina.

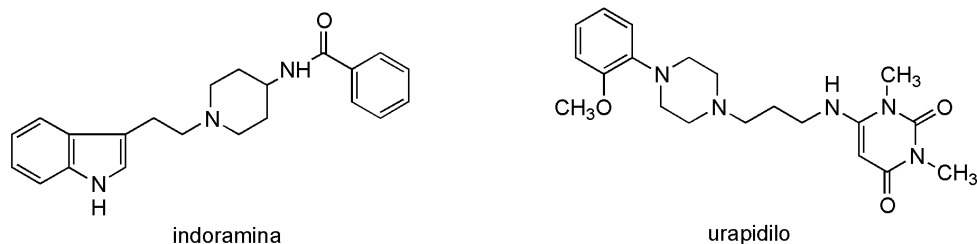


Figura 11.39. Otros bloqueadores adrenérgicos α_1 .

Notas

1. El feocromocitoma es una tumoración de la médula adrenal que ocasiona una hiperactividad de la misma y la producción masiva de catecolaminas por parte de la glándula.

2. La α -metildopa puede valerse de los mecanismos de transporte activo de α -aminoácidos para atravesar la barrera hematoencefálica.
3. Este modo de acción se pone de manifiesto al administrar reserpina. La reserpina, al provocar un vaciamiento de los depósitos de noradrenalina (apartado 11.1.2), conduce a la disminución de los efectos de este tipo de compuestos.
4. Este valor de pK_a permite explicar el paso de la clonidina a través de la barrera hematoencefálica y, en consecuencia, su acción a nivel del sistema nervioso central.

Fármacos moduladores de la dopamina

La dopamina (2-(3,4-dihidroxifenil)etilamina, Figura 12.1) no se reconoció como un neurotransmisor a nivel del sistema nervioso central hasta finales de los años cincuenta, ya que hasta entonces se consideraba tan sólo como un precursor biosintético de la noradrenalina (Capítulo 11). Algo más tarde, se asoció la acción neuroléptica o tranquilizante con el bloqueo de receptores propios de la dopamina y, hoy en día, se da por sentado que es el neurotransmisor más abundante en ciertas zonas del cerebro, donde ejerce una acción excitadora que se traduce en ciertos comportamientos estereotipados en los animales de laboratorio. Así, en la rata, la estimulación dopaminérgica provoca un aumento de la actividad locomotora espontánea acompañada de compulsión a roer y a oler. La dopamina se biosintetiza a partir de la L-tirosina y se metaboliza por acción de la MAO y la COMT para dar ácido homovanílico (Figura 12.1).

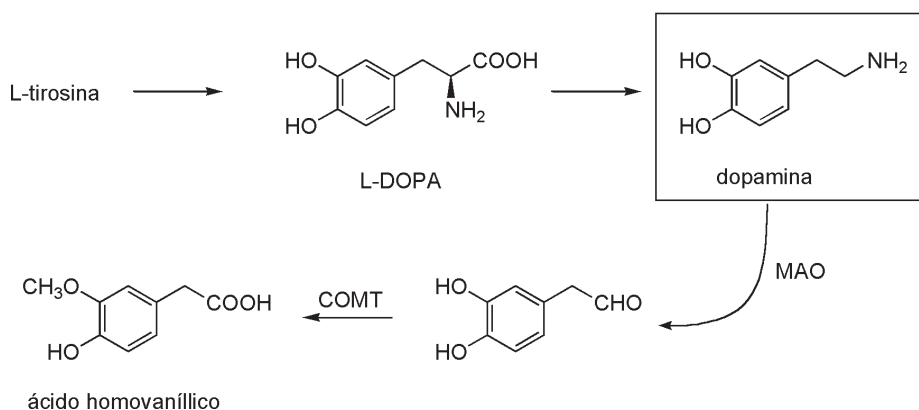


Figura 12.1. Biosíntesis y metabolismo de la dopamina.

Hasta la fecha, los avances en biología molecular y técnicas de clonación han permitido la identificación de cinco tipos de receptores dopaminérgicos centrales (D). Desde un punto de vista anatómico, bioquímico y farmacológico se agrupan en dos familias, la **D₁**, formada por los receptores D₁ y D₅, y la **D₂**, constituida por los receptores D₂, D₃ y D₄. En la Figura 12.2 se muestra esquemáticamente la organización general de una neurona dopaminérgica.

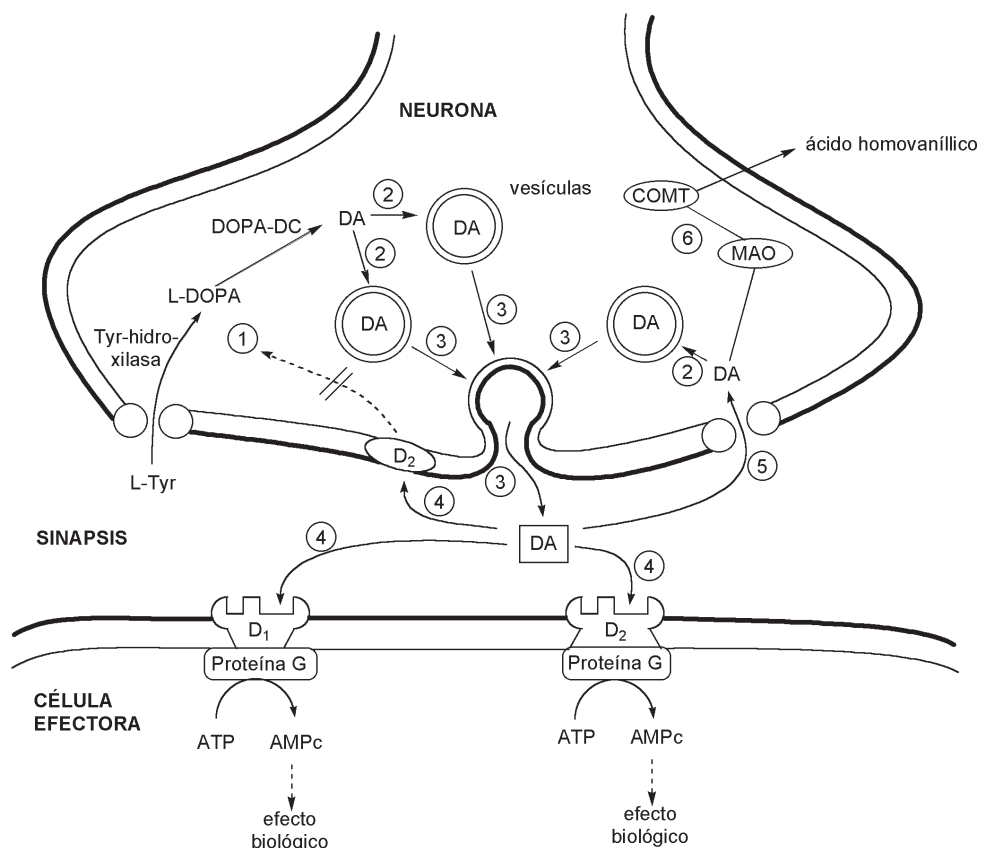


Figura 12.2. La sinapsis dopaminérgica: 1) biosíntesis; 2) almacenamiento; 3) liberación; 4) unión a receptores; 5) recaptación; 6) metabolismo.

Distinguiremos fundamentalmente los receptores D₁ postsinápticos y los D₂ post y presinápticos, desempeñando estos últimos un papel de regulación de la biosíntesis del neurotransmisor (autorreceptores). Los receptores D₁ y D₂ postsinápticos, localizados en los cuerpos celulares de las fibras colinérgicas y/o GABAérgicas, pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G.

La dopamina es un neurotransmisor excitador a nivel del sistema nervioso central. Desde un punto de vista terapéutico, su modulación mediante *an-*

tagonistas selectivos ha permitido el desarrollo de fármacos *neurolépticos* (tranquilizantes mayores). Por otra parte, la *enfermedad de Parkinson* también está relacionada con la dopamina o, más exactamente, con los niveles relativos de dopamina y acetilcolina (Figura 12.3). Así, una relación dopamina/acetilcolina por debajo de lo normal parece estar relacionada con la aparición de los trastornos característicos de esta enfermedad. En consecuencia, una terapia paliativa de los síntomas de la enfermedad de Parkinson consistirá en la administración de dopamina, o precursores biosintéticos de la misma, si bien, alternativamente, la administración de anticolinérgicos capaces de distribuirse en el sistema nervioso central puede ser también efectiva (Capítulo 10).

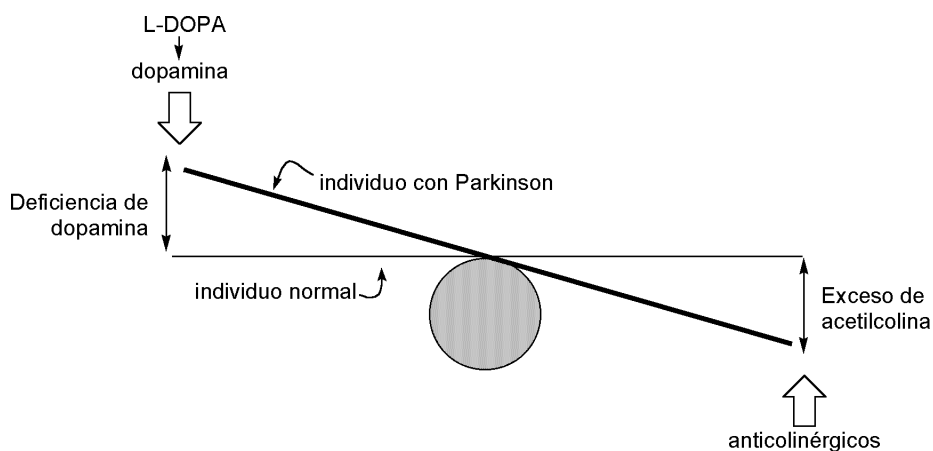


Figura 12.3. Relación de la enfermedad de Parkinson con los niveles relativos de acetilcolina y dopamina.

Otra de las acciones fisiológicas de la dopamina sobre el sistema nervioso central es la de inducir el vómito (emesis). Si bien esta acción es compleja, se han desarrollado fármacos *antieméticos* que deben su utilidad, en parte, a la capacidad de antagonizar los efectos eméticos de la dopamina a nivel central. A nivel periférico también se conocen receptores específicos de la dopamina, especialmente en las arterias renales, donde la estimulación dopaminérgica da lugar a una vasodilatación. Sin embargo, el desarrollo de fármacos selectivos a este nivel no ha tenido hasta la fecha demasiada relevancia desde un punto de vista terapéutico. Dada la similitud estructural con las ariletanolaminas, la dopamina se comporta también como un agonista adrenérgico, aunque no selectivo. A nivel periférico, esta acción justifica el uso de la dopamina y algunos de sus análogos como cardiotónicos por su capacidad para estimular los receptores β_1 cardíacos. La *dobutamina* y la *ibopamina* (Figura 12.4) son dos ejemplos representativos.

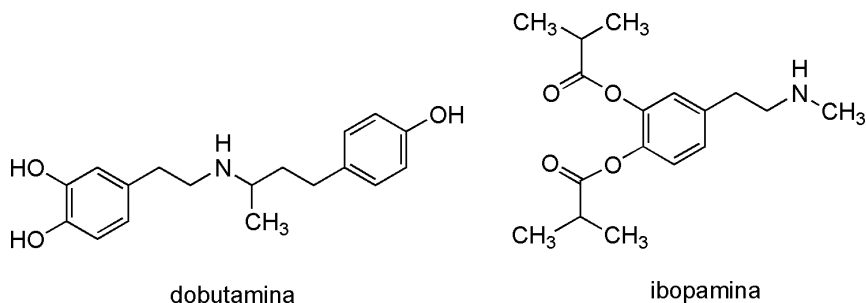


Figura 12.4. Análogos de la dopamina como agonistas β -adrenérgicos (cardiotónicos).

12.1. ANÁLOGOS CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDOS DE LA DOPAMINA

La dopamina es uno de los neurotransmisores de función más compleja y poco conocida, a pesar de su simplicidad estructural. En comparación con la noradrenalina, se conoce poco acerca de los requisitos estructurales necesarios para la activación de los receptores dopaminérgicos. Ello se debe, en parte, a la escasez de métodos de ensayo biológico que permitan una determinación cuantitativa de los efectos derivados de la estimulación dopaminérgica directa.

Sobre los receptores periféricos, los requisitos estructurales parecen bastante estrictos, ya que son muy pocos los agonistas que se asemejan en potencia a la dopamina o a su derivado *N*-metilado, la epinina. La apomorfinina, compuesto resultante de una reacción de transposición en medio ácido de la morfina, puede considerarse como el primer análogo rígido de la dopamina con acción agonista parcial periférica, si bien la isoapomorfinina, uno de sus isómeros, es inactiva (Figura 12.5).

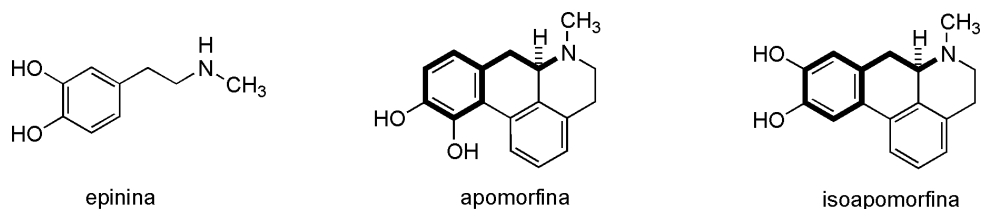


Figura 12.5. Compuestos estructuralmente relacionados con la dopamina.

A partir de estos y otros estudios relacionados con análogos rígidos derivados de aminodihidroxitetralinas o ADTN (2-Amino-5,6(o 6,7)-Dihidroxil-1,2,3,4-TetrahidroNaftaleno, Figura 12.6), se ha postulado que la acción periférica (vasodilatación renal) y las acciones a nivel central de la dopamina se deben a conformaciones *anti* distintas que difieren en la disposición relativa del anillo aromático con respecto a la cadena lateral de aminoetilo.

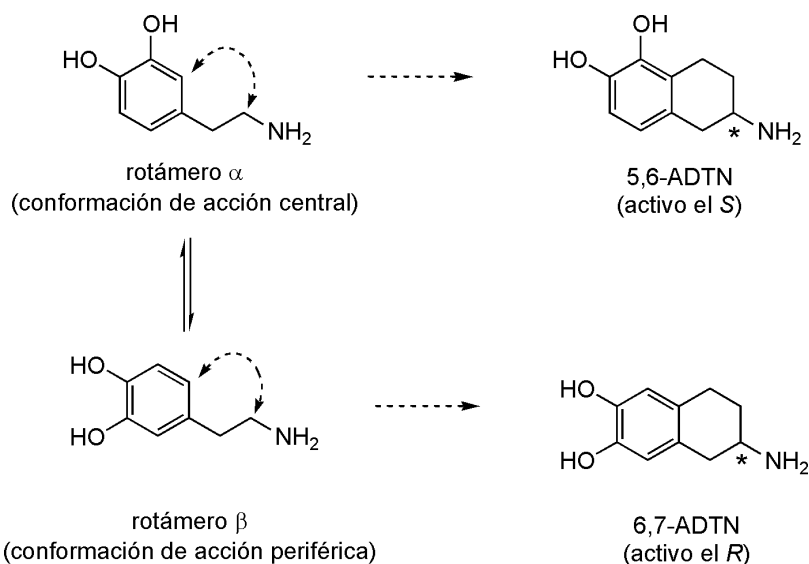


Figura 12.6. ADTN: análogos conformacionalmente restringidos de la dopamina.

Con todos estos datos se han postulado modelos de receptores dopaminérgicos capaces de explicar la distinta actividad hallada para los análogos de conformación restringida. Sin embargo, hasta la fecha no se han diseñado fármacos dopaminérgicos selectivos inspirados en estos principios.

12.2. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

12.2.1. Agonistas directos

El diseño de agonistas dopaminérgicos se ha dirigido fundamentalmente al desarrollo de fármacos *antiparkinsonianos*, habida cuenta de los niveles anormalmente bajos de dopamina asociados a esta enfermedad.

Dado que la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, se emplea un precursor biosintético de la misma, la L-DOPA o *levodopa* (Figuras 12.1 y 12.7), que presenta una absorción oral aceptable y que, por tratarse de un α -aminoácido, puede valerse de los sistemas específicos de transporte de aminoácidos hacia el SNC. Con objeto de evitar los efectos secundarios derivados del aumento de los niveles de dopamina a nivel periférico, la levodopa se suele administrar juntamente con inhibidores de la enzima L-aminoácido-aromático Descarboxilasa que no puedan atravesar la barrera hematoencefálica, tales como la *carbidopa*, la *benserazida* o la α -*fluorometildopa* (Figura 12.7).

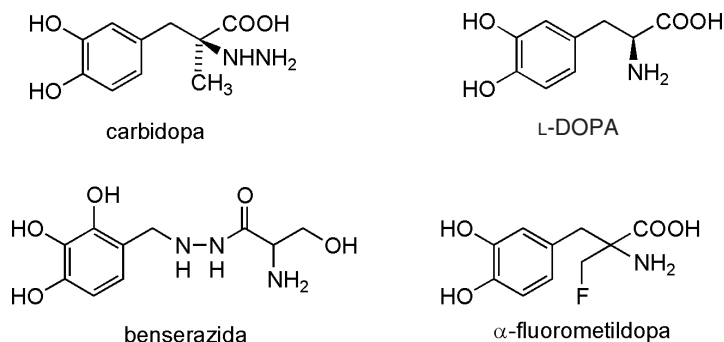


Figura 12.7. Precursores biosintéticos centrales de la dopamina e inhibidores de su biosíntesis periférica.

Recientemente, se ha desarrollado una estrategia que permite el paso a través de la barrera hematoencefálica de la propia dopamina si esta se encuentra latentizada de forma adecuada (Figura 12.8).

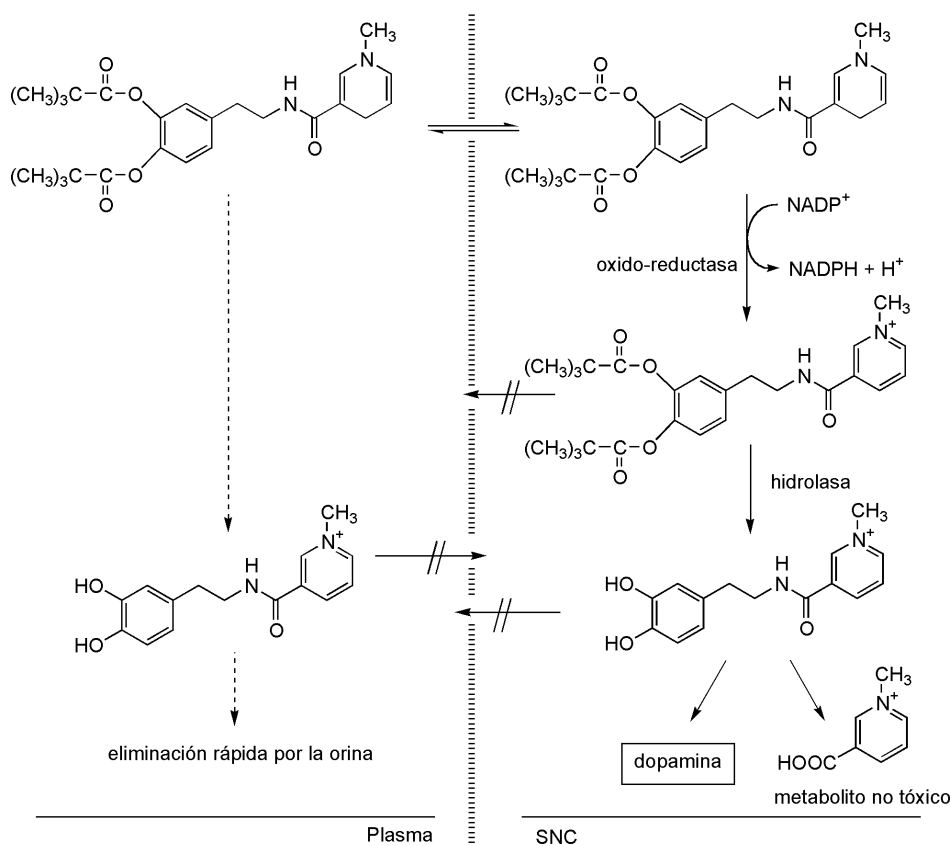


Figura 12.8. Latentización de la dopamina que permite su paso al sistema nervioso central.

La latentización se basa en la combinación en una misma estructura del correspondiente derivado dipivaloilado de la dopamina con un sistema redox de dihidropiridina/sal de piridinio (Capítulo 5). Esta forma doblemente latentizada es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica para, una vez dentro del SNC, liberar la dopamina por oxidación del sistema de dihidropiridina e hidrólisis de los ésteres piválicos. La eficacia de este sistema reside en la elevada lipofilia del profármaco, lo que le permite atravesar la barrera hematoencefálica, así como en la facilidad de oxidación del sistema dihidropiridina/sal de piridinio, lo que impide la salida del fármaco del SNC una vez ha tenido lugar la oxidación.

Ciertos *derivados de los alcaloides del cornezuelo del centeno* son capaces de actuar directamente sobre los receptores dopaminérgicos centrales y, en consecuencia, se emplean en la terapia de la enfermedad de Parkinson. Entre ellos se encuentran la *bromocriptina*, la *lisurida* y la *pergolida*, todos ellos derivados semisintéticos (Figura 12.9). Estos compuestos presentan un perfil farmacológico complejo ya que muestran una gran diversidad de efectos secundarios. Así, la bromocriptina también se utiliza por su actividad inhibidora de la hormona prolactina.

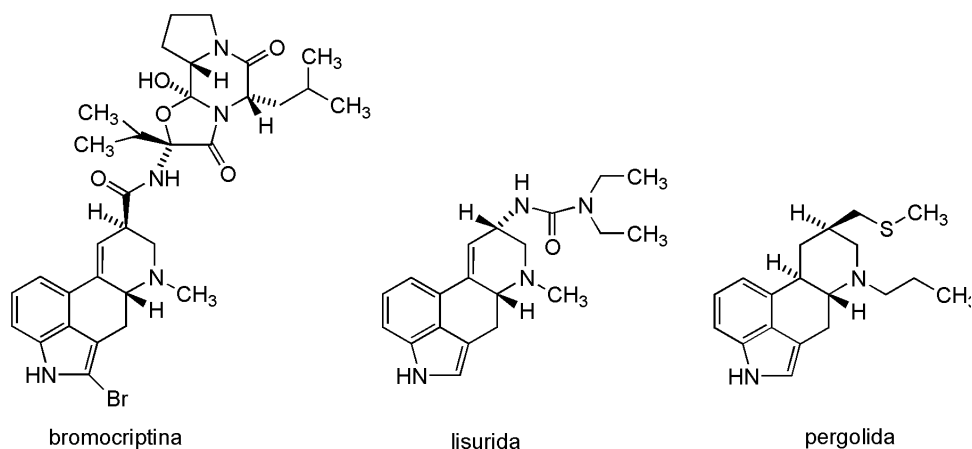


Figura 12.9. Antiparkinsonianos relacionados con los alcaloides del cornezuelo del centeno.

Recientemente se han introducido algunos agonistas dopaminérgicos selectivos sobre la familia de receptores D_2 como antiparkinsonianos. Son compuestos de síntesis total que pueden considerarse procedentes de la simplificación estructural de los análogos de los alcaloides del cornezuelo del centeno indicados anteriormente. El *ropirinol* y el *pramipexol* son dos ejemplos de este nuevo grupo (Figura 12.10).

12.3. ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Aunque desde un punto de vista farmacológico los mecanismos implicados en la acción neuroléptica son complejos y sólo se conocen parcialmente, su relación con el antagonismo dopaminérgico a nivel central parece fuera de toda duda. Los fármacos neurolépticos son antagonistas selectivos de los receptores D_2 . Los neurolépticos clásicos pertenecen a alguna de las siguientes familias:

a) *Fenotiazinas*: Aunque la propia fenotiazina se ha utilizado como antihelmíntico, los primeros fármacos conocidos derivados de este sistema heterocíclico encontraron utilidad como antihistamínicos (Capítulo 18). Un ejemplo de ello es la *prometazina* (Figura 12.12), antihistamínico diseñado por farmacomodulación de las etilendiaminas, compuestos que constituyeron uno de los primeros grupos de antihistamínicos con utilidad como antialérgicos.

La prometazina es un antihistamínico que presenta efectos secundarios de tipo sedante. Este efecto pasó a ser el dominante en la *clorpromazina*, prototipo de los neurolépticos de estructura fenotiazínica resultante de la farmacomodulación de la prometazina.

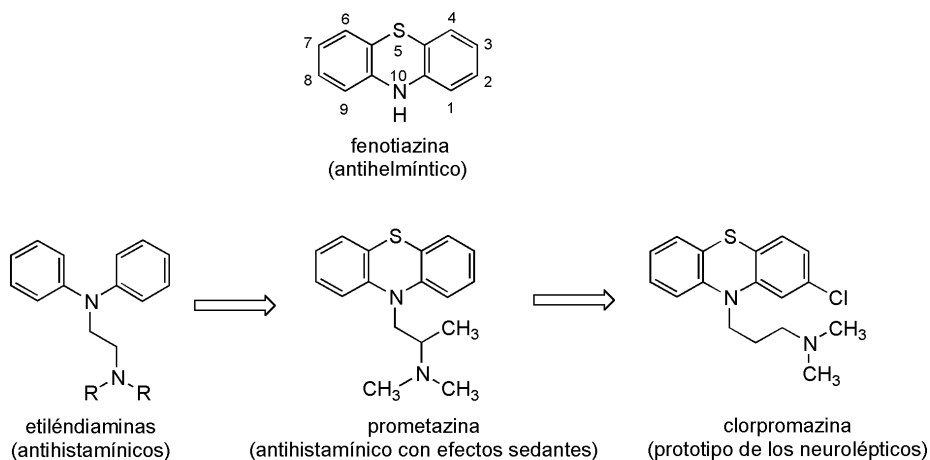


Figura 12.12. Desarrollo de la clorpromazina a partir de la fenotiazina.

Este ejemplo es ilustrativo de cómo los procesos de farmacomodulación pueden conducir a nuevas familias estructuralmente relacionadas entre sí pero con utilidad terapéutica claramente diferenciada (Capítulo 7).

Entre las relaciones estructura-actividad más notables en el grupo de las fenotiazinas neurolépticas, caben señalar las siguientes (Figura 12.13):

- I) Un grupo funcional o heteroátomo atrayente de electrones en la posición 2 del núcleo de fenotiazina.

- II) Una cadena lateral de tres átomos de carbono, o una distancia equivalente, entre los átomos de nitrógeno. Según la naturaleza de esta cadena se distinguen distintas familias de fenotiazinas, tales como las derivadas de *alquilamina*, las de *alquilpiperidina* y las de *alquilpiperazina*. El acortamiento de la cadena a una distancia equivalente a dos átomos de carbono entre los átomos de nitrógeno conduce a compuestos con marcado carácter antihistamínico.

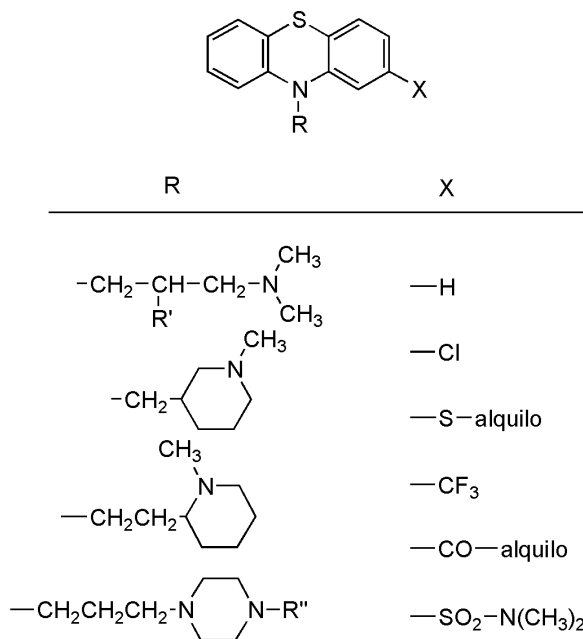


Figura 12.13. Neurolépticos derivados de la fenotiazina.

b) Tioxantenos: Proceden de la farmacomodulación de las fenotiazinas, en las que el átomo de nitrógeno del anillo se cambia por un grupo metilideno. Al igual que en las fenotiazinas, es esencial la presencia de un sustituyente atra-yente de electrones en la posición 2 del sistema heterocíclico (Figura 12.14).

La presencia del doble enlace da lugar a isómeros geométricos *Z* y *E*, siendo los *Z* los más activos como neurolépticos. Al igual que en las fenotiazinas, la cadena lateral puede ser de tipo alquilamina lineal, de tipo alquilpiperidínico o de tipo alquilpiperazínico, conservándose la distancia óptima de tres átomos de carbono entre el sistema cíclico y el átomo de nitrógeno de la cadena lateral.

Tanto en las fenotiazinas como en los tioxantenos que presentan un grupo hidroxilo libre en la cadena lateral, puede prolongarse la acción neuroléptica mediante la formación de profármacos derivados de ésteres de ácidos grasos (palmitato, decanoato, undecanoato, etc.). Estas formas latentizadas deben experimentar un proceso de hidrólisis antes de dar lugar al fármaco activo.

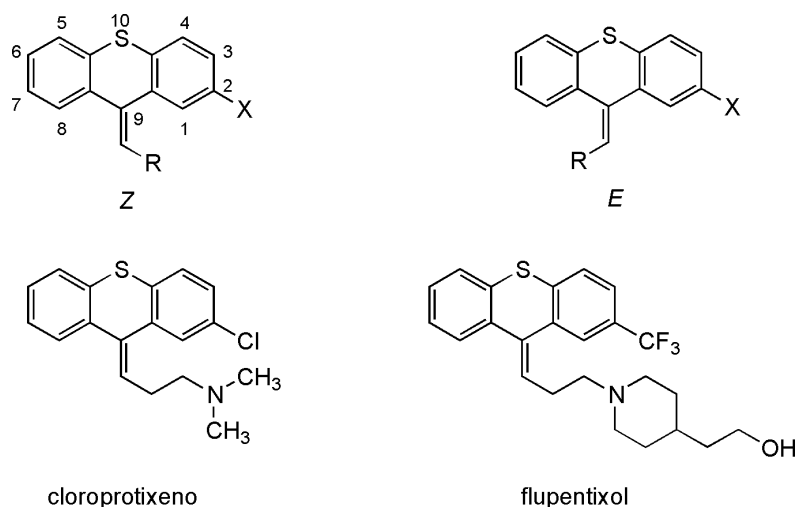


Figura 12.14. Neurolépticos derivados del tioxanteno.

c) Butirofenonas: El desarrollo de las butirofenonas está relacionado con las modificaciones moleculares orientadas hacia la potenciación de los efectos analgésicos de la petidina, un analgésico relacionado con los opioides (Capítulo 16). En un estudio sobre análogos de la norpetidina diversamente sustituidos sobre el átomo de nitrógeno, se observó que el derivado de la butirofenona presentaba un perfil farmacológico semejante al de la clorpromazina, aunque aún conservaba ciertas propiedades de tipo morfínico (Figura 12.15). Mediante posteriores modificaciones moleculares se obtuvo el *haloperidol* (Figura 12.16), compuesto desprovisto de efectos analgésicos y que constituyó el cabeza de serie de los neurolépticos derivados de la butirofenona.

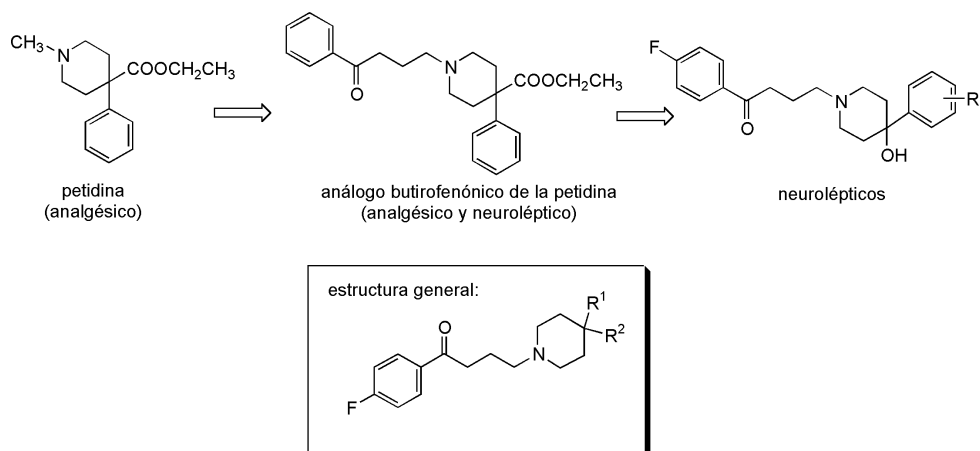


Figura 12.15. Desarrollo de butirofenonas neurolépticas a partir de la petidina.

Las relaciones estructura-actividad más significativas en la familia de las butirofenonas se resumen a continuación:

- I) Salvo en contadas excepciones, todos los fármacos de esta familia presentan un átomo de fluor en posición *para* del anillo bencénico.
- II) La agrupación de butirofenona es imprescindible para la acción neuroléptica. El acortamiento (propiofenonas) o el alargamiento (valero-fenonas) de la cadena conduce a una pérdida notable de la actividad neuroléptica. Sin embargo, cambios más profundos, tales como los conducentes a las difenilbutilpiperidinas (apartado d) conducen a neurolépticos de utilidad terapéutica.
- III) La presencia de un grupo amino terciario en el extremo de la agrupación de butirofenona es esencial para la acción neuroléptica. Este átomo de nitrógeno puede formar parte de un sistema de piperidina, tetrahidropiridina o piperazina, sustituido a su vez en posición 4.

Algunas de las butirofenonas más utilizadas se indican en la Figura 12.16.

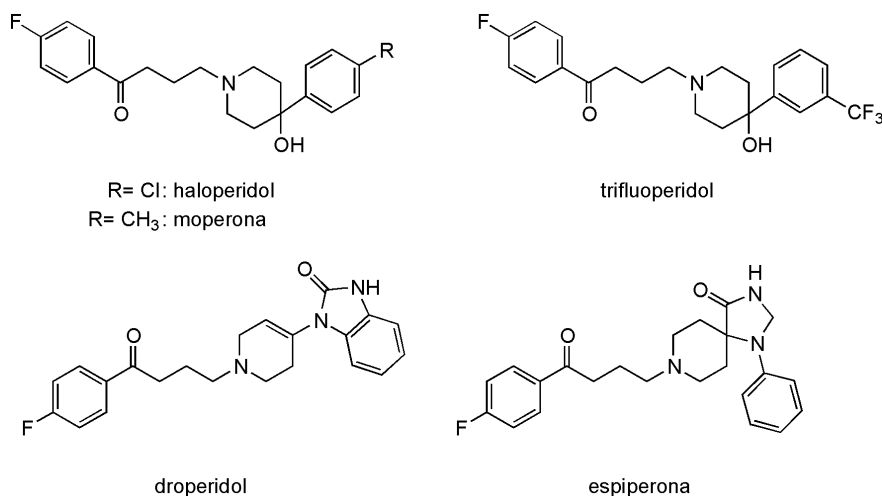
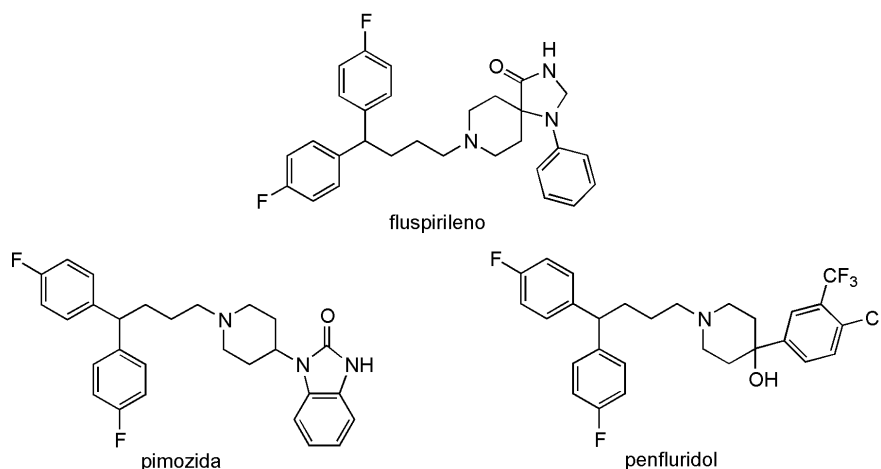


Figura 12.16. Butirofenonas neurolépticas.

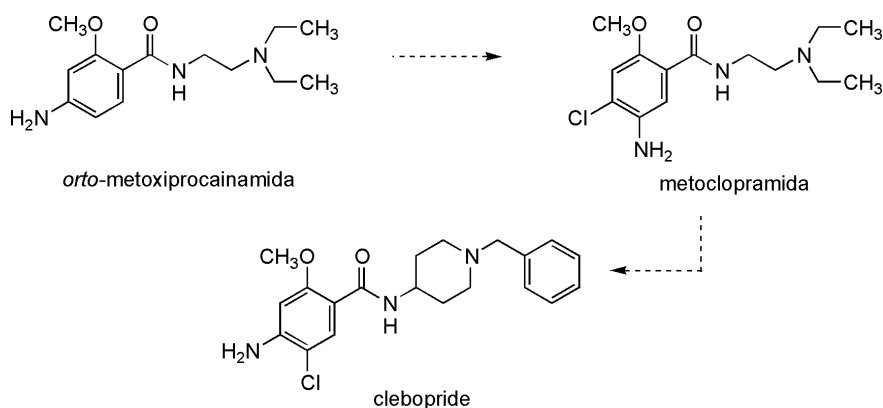
d) *Difenilbutilpiperidinas*: Proceden de la farmacomodulación de las butirofenonas y son especialmente útiles en el tratamiento de la esquizofrenia. Estructuralmente, las difenilbutilpiperidinas se caracterizan por presentar un grupo bis-(*p*-fluorofenil)metilo en vez de la agrupación fenona característica de las butirofenonas. Por lo demás, el resto de la molécula es idéntico o muy similar al de estas (Figura 12.17).

e) *orto-Metoxibenzamidas (Ortopramidas)*: Las ortopramidas proceden de la farmacomodulación de los anestésicos locales. En concreto, la *ortometo-*

**Figura 12.17.** Difenilbutilpiperidinas.

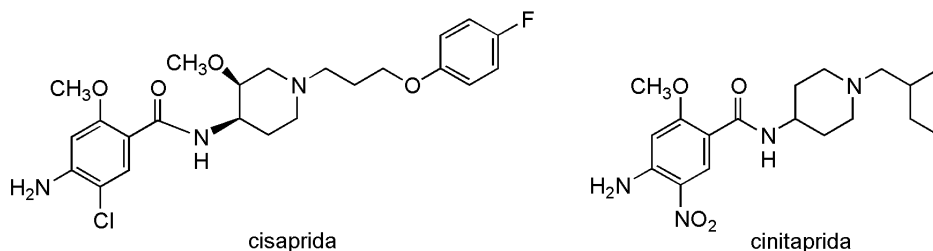
xiprocainamida (Figura 12.18) mostró, además de la acción anestésica local esperada para este compuesto, una notable acción *antiemética*. Por posteriores modificaciones de esta estructura se obtuvo la *metoclopramida*, potente antiemético con moderada actividad anestésica local.

La acción antiemética de la metoclopramida es consecuencia de su carácter de antagonista dopaminérgico (sobre los receptores D_2 del «gatillo quimiorreceptor» inductor del vómito) y serotoninérgico central. Aunque se emplea como antiemético, junto con otros fármacos más recientes que actúan selectivamente sobre los receptores serotoninérgicos (Capítulo 14), una aplicación más frecuente de la metoclopramida es la que deriva de sus acciones periféricas como promotor de la motilidad intestinal (*efecto procinético*) debido a un mecanismo complejo de tipo colinérgico indirecto. El *clebopride* (Figura 12.18) es otra ortopramida que muestra ambos tipos de efectos.

**Figura 12.18.** Ortopramidas.

En función de su capacidad de penetración a través de la barrera hemato-encefálica, las ortopramidas pueden presentar acciones periféricas (*procinéticas*) o centrales. Estas últimas pueden ser tanto de tipo *antiemético* como *neuroléptico* en función de la selectividad de cada fármaco sobre los distintos subtipos de receptores dopaminérgicos centrales. Entre las ortopramidas que se emplean fundamentalmente como procinéticas se encuentran la *cisaprida* y la *cinitaprida*, mientras que la *sulpirida* y la *tiaprida* son ejemplos de ortopramidas útiles como neurolépticos (Figura 12.19).

Ortopramidas procinéticas



Ortopramidas neurolépticas

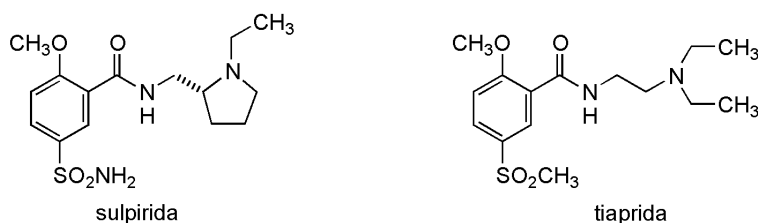


Figura 12.19. Ortopramidas periféricas y centrales.

Las ortopramidas representan un buen ejemplo de la importancia del enlace de hidrógeno intramolecular en la acción farmacológica. Así, mediante la espectroscopía infrarroja y cálculos de mecánica cuántica, se ha podido correlacionar la actividad procinética con el establecimiento de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH de la benzamida y el átomo de oxígeno del grupo metoxilo. Esta interacción es responsable de la congelación de la conformación del anillo aromático por formación de un sistema de seis eslabones. Esta conformación parece esencial para la actividad de esta familia de compuestos. Así, los isómeros con el grupo amida invertido, en los que el enlace de hidrógeno intramolecular es más débil por conducir a un sistema de cinco eslabones, son inactivos (Figura 12.20).

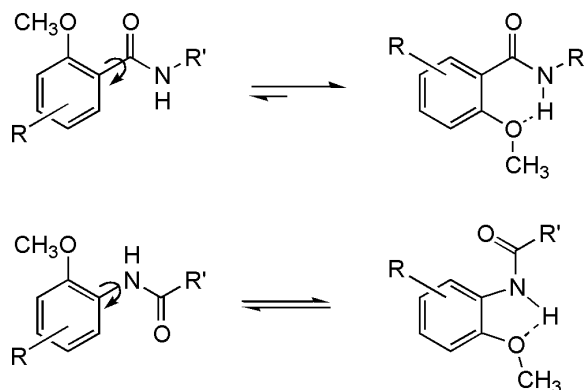


Figura 12.20. Enlace de hidrógeno intramolecular en las ortopramidas.

En realidad, los estudios espectroscópicos de RMN han demostrado que este enlace de hidrógeno intramolecular es importante en disolventes poco polares, como el cloroformo, pero desaparece en disolución acuosa, en la que predominan los enlaces de hidrógeno intermoleculares entre el fármaco y el agua. Ello no es obstáculo para que, en el acercamiento del fármaco al entorno hidrófobo del receptor de membrana, el enlace de hidrógeno indicado pueda ser un factor esencial en la formación del complejo fármaco-receptor.

f) *Dibenzoheteroazepinas*: Presentan un perfil farmacológico muy complejo ya que, además de sus acciones sobre el sistema dopaminérgico son también anticolinérgicos, antiserotoninérgicos, antihistamínicos y bloqueadores ganglionares. Atendiendo a la naturaleza del heteroátomo X, podemos encontrar dibenzodiazepinas, dibenzoxazepinas y dibenzotiazepinas, algunas de las cuales se indican en la Figura 12.21. Por otra parte, algunos de estos compuestos están estrechamente relacionados con ciertos inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina utilizados como antidepresivos (Capítulo 13).

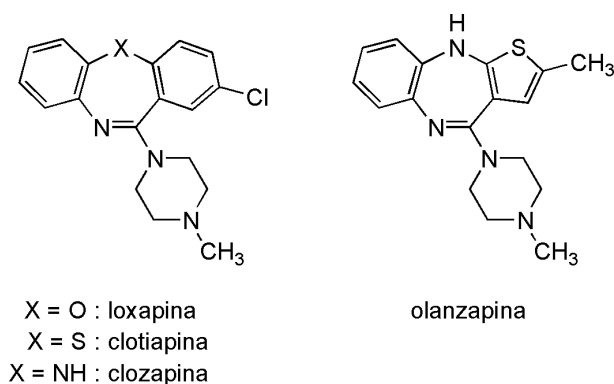


Figura 12.21. Dibenzoheteroazepinas.

Fármacos moduladores de la recaptación y metabolismo de aminas biógenas

Los procesos de recaptación y metabolismo de los neurotransmisores liberados en la sinapsis constituyen dos de los mecanismos fisiológicos más corrientes para la restauración del tono neuronal. En consecuencia, la acción de compuestos que inhiban selectivamente estos procesos darán lugar a una acumulación de neurotransmisores en las inmediaciones de la sinapsis, con las consecuencias farmacológicas que de ello se deriven.

La inhibición de la recaptación y del metabolismo de ciertas aminas biógenas a nivel del SNC, especialmente la noradrenalina, la serotonina (Capítulo 14) y, en menor medida, la dopamina, puede dar lugar a efectos fisiológicos de utilidad terapéutica. En concreto, la inhibición de la recaptación es el modo de acción que caracteriza a los llamados *antidepresivos tricíclicos*, una amplia familia de compuestos de gran importancia terapéutica. Por otra parte, la inhibición selectiva de las enzimas monoamino oxidasa (MAO) y catecol *O*-metil transferasa (COMT) ha dado lugar a otras familias de fármacos útiles en el tratamiento de la depresión.

Uno de los principales problemas que se plantea en el diseño de antidepresivos es la falta de uniformidad de criterios acerca de las características que definen la depresión, así como las dificultades asociadas al desarrollo de modelos animales experimentales sobre los que ensayar los nuevos compuestos. Por otra parte, la depresión presenta una gran variedad de síntomas y los distintos estados depresivos tipificados hasta el presente probablemente no obedezcan a una única alteración bioquímica. No obstante, una de las primeras teorías acerca de las causas bioquímicas de la depresión apuntaba hacia una deficiencia de aminas biógenas a nivel postsináptico en el cerebro, lo que justifica el efecto antidepresivo tanto de los inhibidores de la recaptación como del metabolismo de aminas biógenas. Esta teoría, complementada con otras hipótesis más re-

cientes, así como la observación de que la inhibición selectiva de la recaptación de determinadas aminas biógenas puede ser de utilidad para paliar de forma más eficaz algunos de los distintos estados depresivos conocidos, han servido de base para el desarrollo de los fármacos que trataremos en el presente capítulo.

13.1. INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN: ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

La mayoría de los fármacos de este grupo provienen de modificaciones moleculares de los neurolépticos (Capítulo 12). Uno de los primeros antidepresivos conocidos fue la *imipramina* (Figura 13.1), una *dibenzoazepina* que procede de la sustitución del átomo de azufre de las fenotiazinas neurolépticas por un puente etileno.

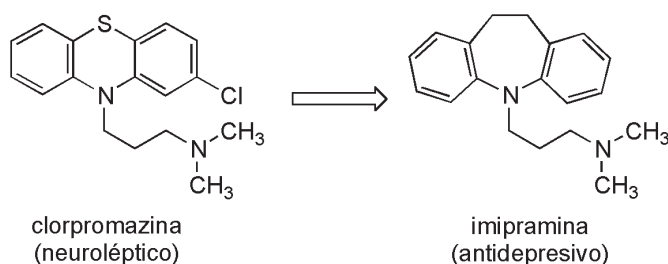


Figura 13.1. Relación entre las fenotiazinas y los antidepresivos tricíclicos.

Resulta interesante el hecho de que el metabolito de la imipramina resultante del proceso de *N*-desalquilación sea el responsable de la actividad anti-depresiva. En consecuencia, muchas de las dibenzoazepinas diseñadas a partir de la imipramina son aminas secundarias, siempre que la lipofilia sea suficientemente elevada para asegurar su paso al SNC. En caso contrario, se emplean las aminas terciarias que, en realidad, deben considerarse profármacos. En la Figura 13.2 se indican algunas dibenzoazepinas diseñadas de acuerdo con estos criterios.

La introducción de un doble enlace entre los átomos de carbono del puente etileno en las dibenzoazepinas conduce a compuestos con carácter neuroléptico, lo que guarda relación con la conformación del sistema tricíclico resultante, como se discutirá más adelante. El *opipramol* (Figura 13.2) es un ejemplo representativo de ello.

Por último, la sustitución del átomo de nitrógeno de las dibenzoazepinas por un grupo metilideno conduce a los *dibenzocicloheptenos*, a partir de los cuales, por sustitución isostérea de uno de los grupos metileno del anillo central por un heteroátomo (O o S), se originan las *dibenzoxepinas* y las *dibenzotiepinas*,

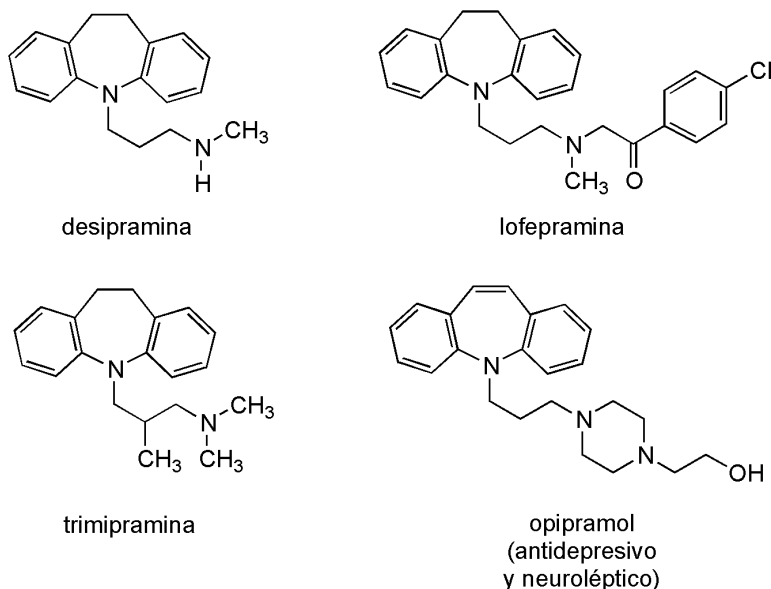


Figura 13.2. Algunas dibenzazepinas representativas.

respectivamente (Figura 13.3). En los casos en que pueden existir isómeros geométricos, los isómeros *Z* suelen ser más activos que los *E*, como se observa en la *doxepina* y en la *dosulepina*.

Dada la semejanza estructural entre estas familias de fármacos y los anti-colinérgicos (Capítulo 10) es corriente la aparición de efectos secundarios de este tipo.

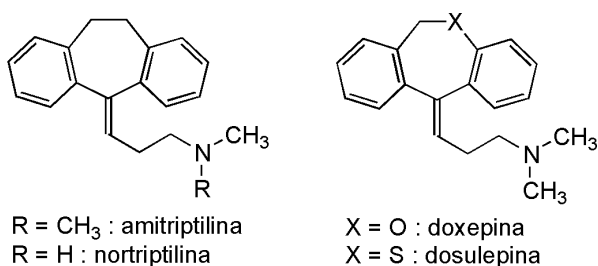


Figura 13.3. Dibenzocicloheptenos, dibenzoxepinas y dibenzotiepinas.

13.1.1. Topología anular en los sistemas tricíclicos

Del estudio detallado de las características estructurales de los sistemas tricíclicos presentes en estas familias de compuestos se han extraído algunas conclusiones interesantes. Así, si se define la geometría de estos sistemas en

función de los ángulos α , β y γ (Figura 13.4) se observan analogías significativas entre los *neurolépticos* (fenotiazinas y análogos), los *antidepresivos* (dibenzoazepinas y modificaciones de las mismas) y los compuestos con *acción dual* neuroléptica y antidepresiva.

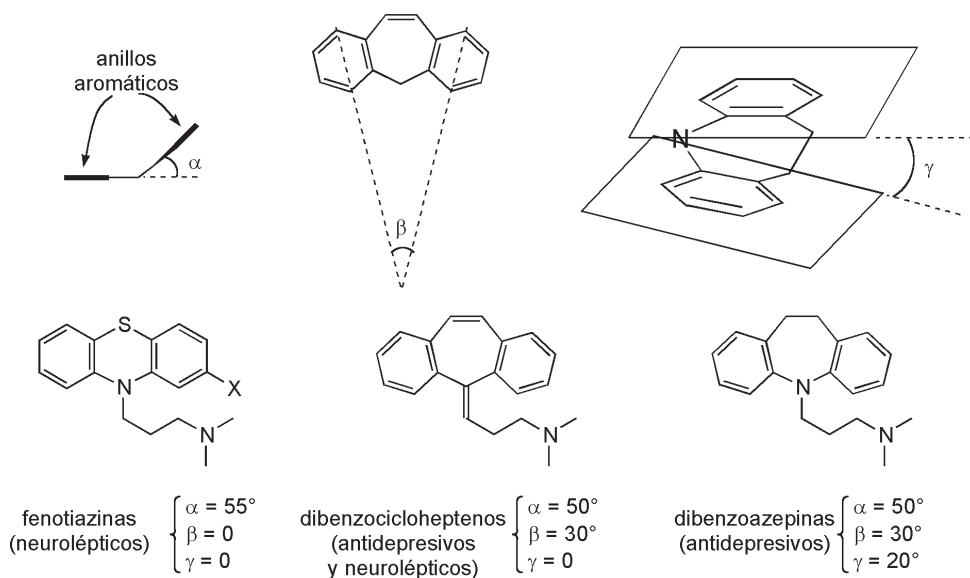


Figura 13.4. Topología anular en los sistemas tricíclicos.

En cuanto a la naturaleza de la cadena lateral, prácticamente en todos los casos es de tipo metil o dimetilaminopropil. La *mianserina* y la *amoxapina* (Figura 13.5) son dos dibenzoheteroazepinas que constituyen las excepciones más significativas en este aspecto. En realidad, estos dos fármacos podrían considerarse antidepresivos de «segunda generación» ya que se han desarrollado como inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, con un efecto mínimo o nulo sobre la recaptación de serotonina. Como se indicó en el Capítulo anterior, las dibenzoheteroazepinas presentan un perfil farmacológico muy complejo y muchas de ellas se emplean como neurolépticos por ser bloqueadores de los receptores dopaminérgicos centrales.

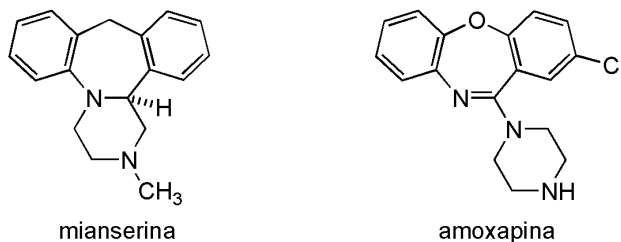


Figura 13.5. Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.

Por último, mencionaremos en este apartado los derivados de aril y ariloxialquilaminas, algunos de los cuales son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y serán tratados en el Capítulo siguiente. Entre los inhibidores con un cierta selectividad sobre la recaptación de noradrenalina mencionaremos la *viloxazina* y la *nomifensina* como los más representativos, mientras que el *bupropión* es un inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina (Figura 13.6).

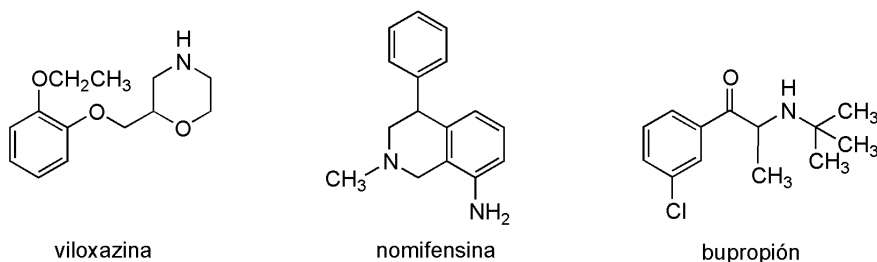


Figura 13.6. Inhibidores de la recaptación derivados de aril o de ariloxialquilaminas.

13.2. INHIBIDORES DE LA MAO (iMAO)

Los inhibidores de la MAO constituyeron uno de los primeros grupos de fármacos con utilidad como antidepresivos. La MAO es en realidad un grupo de isoenzimas dependientes de flavina que oxidan una amplia variedad de aminas biógenas. Muestran selectividad por las aminas primarias no sustituidas en posición α respecto al átomo de nitrógeno. El mecanismo de la oxidación implica la abstracción de un hidruro de la posición α del sustrato por parte de la flavina para dar una sal de iminio que, por hidrólisis, conduce al correspondiente aldehído (Figura 5.18).

Los primeros inhibidores conocidos de la MAO fueron de tipo *irreversible* y *no selectivos* frente a las distintas isoenzimas. Entre ellas se encuentran las *hidrazidas*, resultantes de la farmacomodulación de tuberculostáticos relacionados con la isoniazida (Figura 13.7).

En realidad, las hidrazidas son profármacos que requieren una hidrólisis metabólica para liberar la correspondiente *hidrazina*, un inhibidor irreversible de la enzima de acuerdo con el mecanismo indicado en la Figura 13.8. El resto arilacilo de las hidrazidas participa tan sólo en la modulación de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y en su distribución. La inhibición de la MAO por este tipo de compuestos puede considerarse de tipo «suicida» ya que la especie que inactiva el resto de flavina procede de la descomposición de un diazeno resultante del proceso inicial de oxidación por parte de la propia enzima.

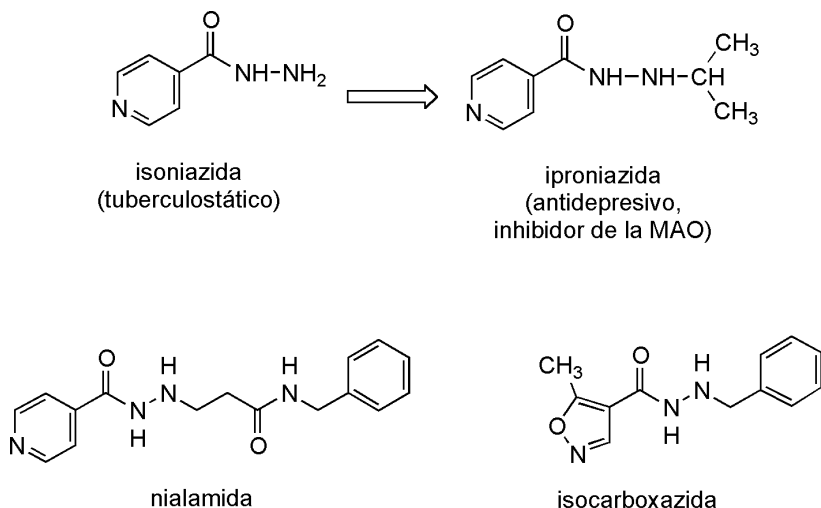


Figura 13.7. Inhibidores de la MAO de la familia de las hidrazidas.

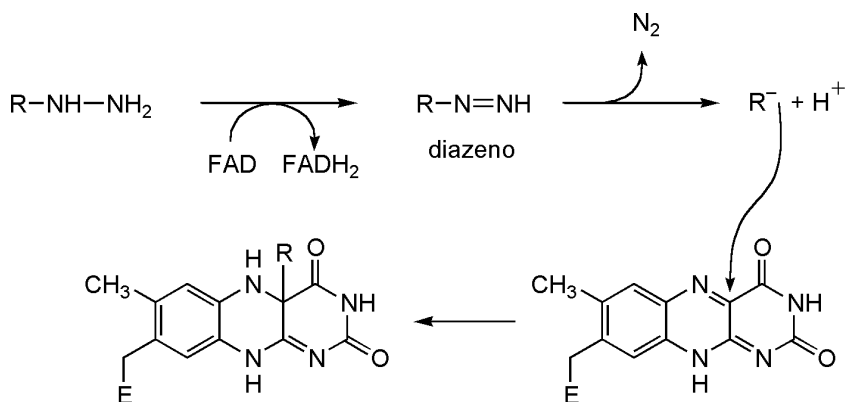


Figura 13.8. Mecanismo de la inhibición de la MAO por las hidrazinas.

Posteriormente se desarrollaron también algunas *hidrazinas* de toxicidad controlada que resultaron igualmente inhibidores irreversibles no selectivos de las distintas isoenzimas de la MAO (Figura 13.9).

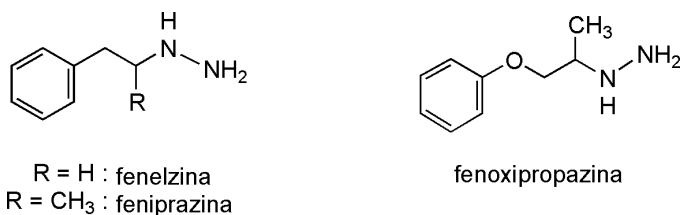


Figura 13.9. Inhibidores de la MAO derivados de hidrazinas.

Otro tipo de *inhibidores irreversibles no selectivos* es el representado por la *pargilina*, prototipo de las *2-propinilaminas* o *propargilaminas*, cuyo mecanismo de inhibición es también de tipo suicida. Análogamente al caso anterior, la especie resultante de la oxidación inicial es capaz de alquilar irreversiblemente el resto de flavina (Figura 13.10).

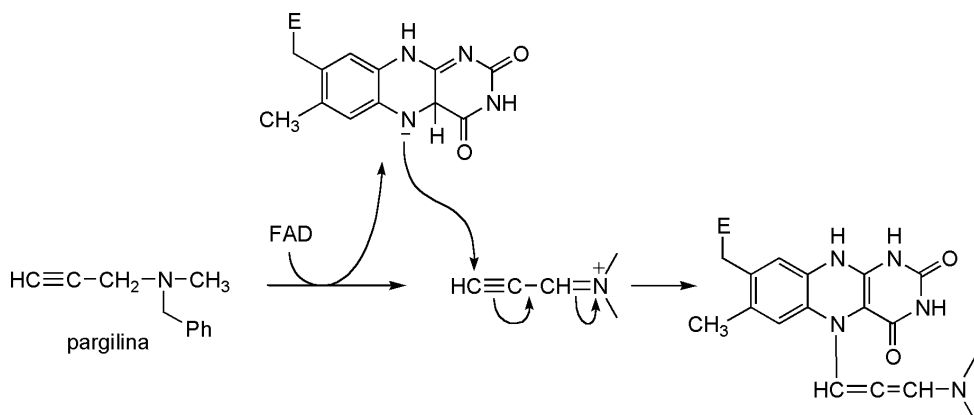


Figura 13.10. Mecanismo de la inhibición de la MAO por la pargilina.

La *tranilcipromina* (*trans*-(1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropilamina) es otro *inhibidor irreversible no selectivo* de la MAO. En este caso, el mecanismo de la inhibición suicida de la enzima puede explicarse satisfactoriamente a través de la formación de un intermedio radicalario, como se muestra en la Figura 13.11. El radical formado es capaz de promover la formación de un enlace covalente con algún centro reactivo de la enzima, presumiblemente un resto de serina.

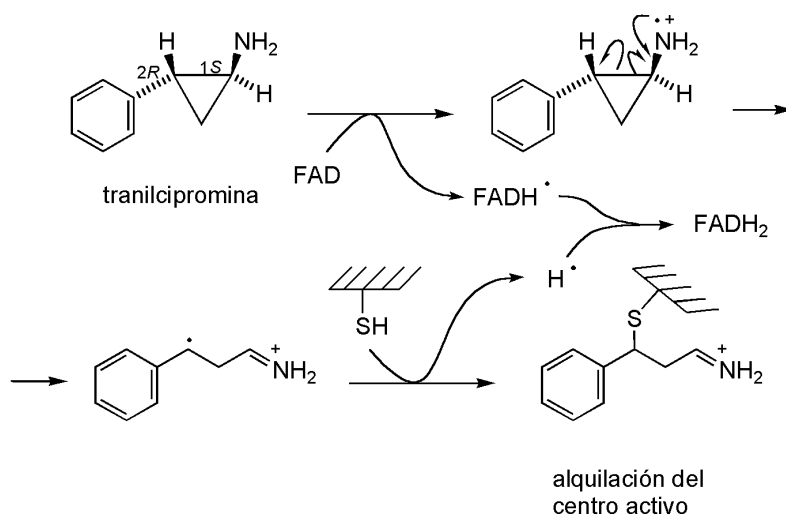


Figura 13.11. Mecanismo de inhibición enzimática de la tranilcipromina.

La falta de selectividad de los compuestos indicados ha limitado su uso terapéutico, debido a la gran cantidad de efectos secundarios derivados del aumento indiscriminado de los niveles de diversas aminas biógenas, especialmente la *tiramina* (2-*p*-hidroxifeniletilamina), abundante en numerosos alimentos y cuyos efectos presores resultantes de su acumulación por inhibición de la MAO-A pueden resultar peligrosos.

El conocimiento de las diversas isoenzimas que se engloban bajo el término genérico de MAO, en especial la MAO-A y la MAO-B, con distinta localización y selectividad frente a las diversas aminas biógenas, así como la posibilidad de diseñar fármacos selectivos sobre cada uno de estas isoenzimas, abrió nuevas perspectivas sobre el potencial terapéutico de este tipo de compuestos. Así, puesto que la MAO-A muestra selectividad por la serotonina y la nora-drenalina, los inhibidores selectivos de la MAO-A serán útiles como *antidepresivos*. Por otra parte, dada la selectividad de la MAO-B frente a la dopamina, los inhibidores selectivos serán útiles como *antiparkinsonianos* sin efectos sobre el metabolismo de la tiramina.

13.2.1. Segunda generación de iMAO: Inhibidores irreversibles selectivos

Pertenecen al grupo de las 2-propinilaminas y son el resultado de la modificación molecular de la pargilina. Al igual que esta, son inhibidores latentes que dan lugar a la alquilación irreversible del resto de flavina de la enzima, tal y como se ha indicado anteriormente (inhibición suicida). La *clorogilina* se emplea preferentemente como antidepresivo por ser un inhibidor selectivo de la MAO-A. Por el contrario, la (*R*)-(-)-*selegilina*, la (*R*)-(+)-*rasagilina*, un análogo cíclico de la anterior y la *mofegilina*, cuyo mecanismo de inhibición es semejante al del resto de las propargilaminas, son inhibidores selectivos de la MAO-B con utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Figura 13.12).

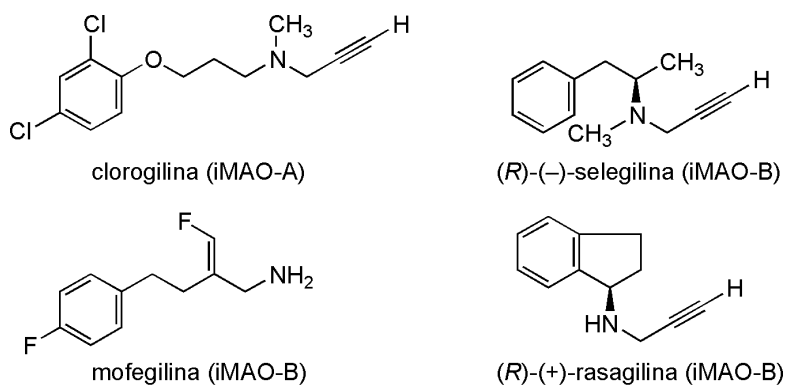


Figura 13.12. iMAO irreversibles selectivos.

13.2.2. Tercera generación de iMAO: Inhibidores reversibles selectivos

Este tipo de compuestos ha abierto nuevas perspectivas en el desarrollo de fármacos antidepresivos (iMAO-A) y antiparkinsonianos (iMAO-B), por disminuir de forma importante los efectos secundarios derivados de la inhibición no selectiva característica de los iMAO clásicos. La *meclobemida* (iMAO-A) es el primer representante de esta nueva generación de inhibidores reversibles selectivos. Por variaciones en el anillo aromático se ha diseñado el iMAO-B reversible RO-19-6327, que se encuentra en fase avanzada de desarrollo (Figura 13.13). En este grupo de inhibidores, la cadena de 2-aminoetilamida resulta fundamental para la actividad.

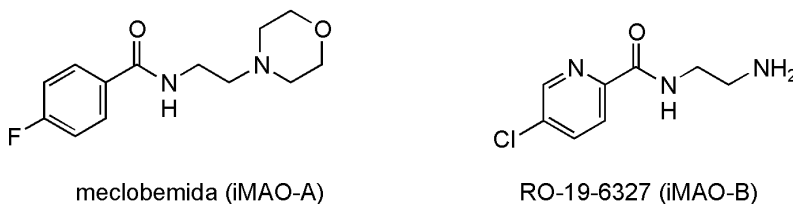


Figura 13.13. iMAO reversibles selectivos.

13.3. INHIBIDORES DE LA COMT

El diseño de inhibidores selectivos de la catecol *O*-metiltransferasa, uno de los enzimas que metabolizan las catecolaminas, ha permitido la introducción de nuevos fármacos con utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Recientemente, se han desarrollado algunos derivados catecólicos como inhibidores selectivos de esta enzima. Dos fármacos de reciente introducción en este campo son la *tolcapona* y la *entacapona* (Figura 13.14).

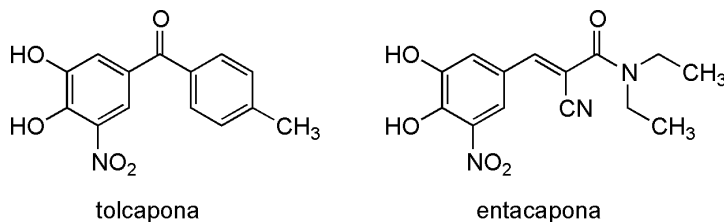


Figura 13.14. Inhibidores de la COMT empleados como antiparkinsonianos.

Fármacos moduladores de la serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es un neurotransmisor de amplia distribución en el organismo. Biosintéticamente proviene del triptófano de la dieta por hidroxilación y posterior descarboxilación, como se esquematiza en la Figura 14.1. Tras su liberación y acción sobre receptores específicos, se metaboliza por la MAO-A a un aldehído intermedio precursor del ácido 5-hidroxiindolacético. Por otra parte, la serotonina se convierte en melatonina¹ por *N*-acetilación en la glándula pineal.

Como es usual en los neurotransmisores, la serotonina se almacena en vesículas presinápticas de neuronas especializadas (serotoninérgicas), extensamente distribuidas en el sistema nervioso central. También se almacena en plaquetas y en el aparato digestivo a nivel periférico. Asimismo, la serotonina también puede ser recaptada desde la sinapsis hacia las vesículas de almacenamiento, lo que constituye uno de los principales procesos de regeneración del tono serotoninérgico basal.

Desde un punto de vista fisiológico, la serotonina presenta una gran diversidad de efectos, tanto a nivel periférico como central. Así, interviene en el control de la función de la hipófisis (producción hormonal), en la regulación de la temperatura y en la percepción del dolor. Está relacionada con la migraña y con diversos estados psicóticos. A nivel periférico tiene efectos sobre la musculatura lisa, tanto del sistema respiratorio como del sistema gastrointestinal y del cardiovascular (vasodilatación e hipotensión). Sin embargo, solamente se han desarrollado fármacos específicos para modular la acción de este neurotransmisor sobre el sistema nervioso central, en concreto el *vaciamiento de depósitos del neurotransmisor*, la *recaptación del mismo* y la *acción directa sobre sus receptores* (Figura 14.2).

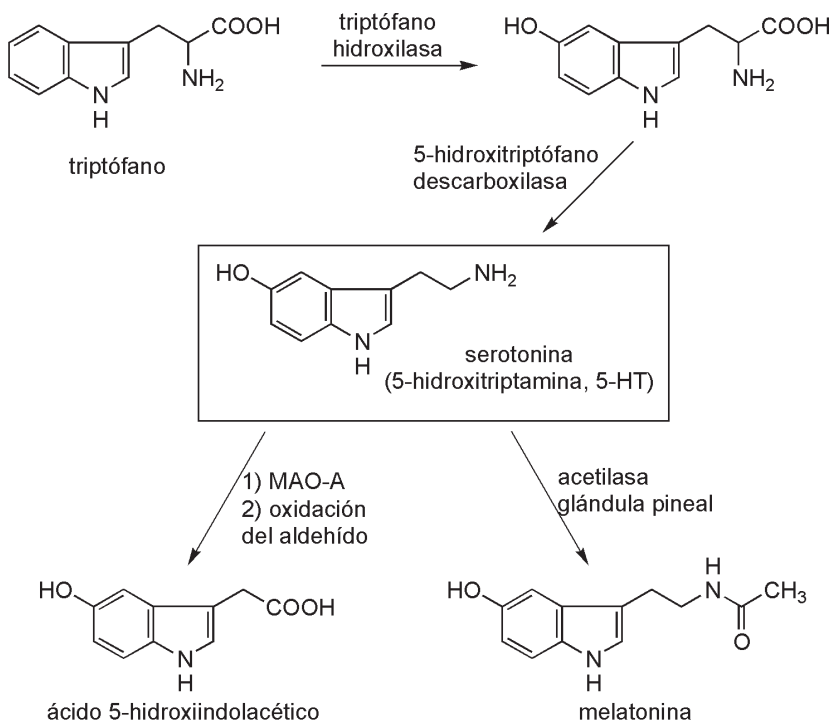


Figura 14.1. Biosíntesis y metabolismo de la serotonina.

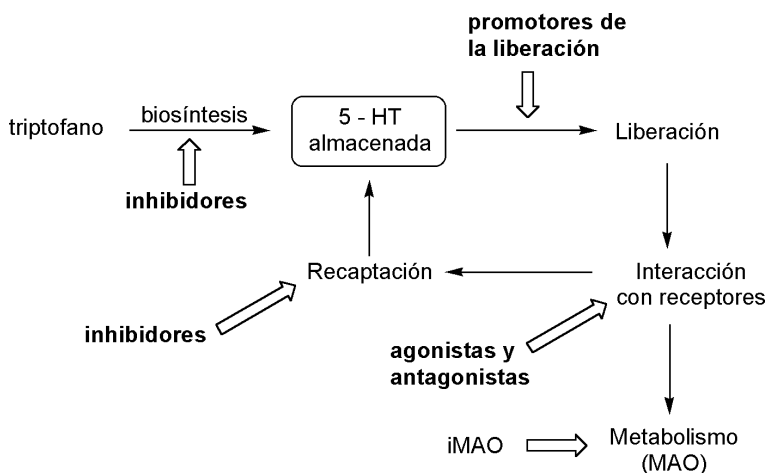


Figura 14.2. Algunos de los procesos por los que se modulan los niveles de serotonina en el sistema nervioso central.

Los fármacos que modulan los niveles de serotonina encuentran aplicación en diversos campos terapéuticos. Así, se dispone de antidepresivos, antihipertensivos, antimigrañosos, neurolépticos, ansiolíticos y oxitócicos relacionados con este neurotransmisor.

14.1. INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE SEROTONINA

Como ocurre con otros neurotransmisores, también se conocen compuestos capaces de inhibir la biosíntesis de serotonina. Uno de ellos es la *p*-clorofenilalanina (Figura 14.3), un inhibidor de la triptófano hidroxilasa. Por el momento, no existen fármacos que actúen a través de este mecanismo que supondría una reducción en los niveles de serotonina.

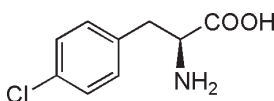


Figura 14.3. *p*-Clorofenilalanina: un inhibidor de la biosíntesis de serotonina.

14.2. PROMOTORES DE LA LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

Se conocen compuestos capaces de promover selectivamente la liberación de serotonina al espacio sináptico con el consiguiente aumento de niveles en las inmediaciones de los receptores serotoninérgicos. Este es el caso de la ($\pm$)-*fenfluramina*, cuyo efecto farmacológico más notable es la anorexia o disminución del apetito, por lo que se ha empleado en las terapias de adelgazamiento. Aunque la fenfluramina es una feniletilamina y, por tanto, se podría considerar estructuralmente relacionada con la anfetamina (Capítulo 11), no da lugar a la estimulación del sistema nervioso central propia de los adrenérgicos indirectos. Poco después de su introducción se comercializó el eutómero, la (*S*)-(+)-*fenfluramina* o *dexfenfluramina* (Figura 14.4). Hoy en día, tanto el eutómero como el racémico han sido retirados del mercado por sus numerosos efectos secundarios, si bien algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Apartado 14.3) se han introducido recientemente con esta finalidad terapéutica.

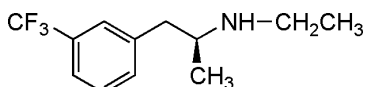


Figura 14.4. (*S*)-(+)-Fenfluramina.

14.3. INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

La inhibición no selectiva de la recaptación de neurotransmisores constituye el modo de acción de los antidepresivos tricíclicos (Capítulo 13). La farmacomodulación de estos compuestos ha conducido a análogos con cierta selectividad frente a la serotonina. Así, a partir de la *imipramina*, la introducción de un grupo atrayente de electrones sobre la posición 2 del sistema tricíclico

condujo a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la *cianoimipramina* (Figura 14.5). En este caso, y a diferencia de lo observado en la imipramina, la amina terciaria es más activa que la secundaria. Por otra parte, la farmacomodulación de las ariloxialquilaminas y de las arilalquilaminas inhibidoras de la recaptación de noradrenalina (Capítulo 13) también ha dado lugar a compuestos selectivos sobre la recaptación de la serotonina. Así, entre las primeras se encuentran la *fluoxetina*, la *nisoxetina*, la *paroxetina*, el *citalopram* y la *fluvoxamina*, mientras que la *sertralina*, la *sibutramina* y la *venlafaxina* son ejemplos de derivados de arilaquilaminas (Figura 14.5).

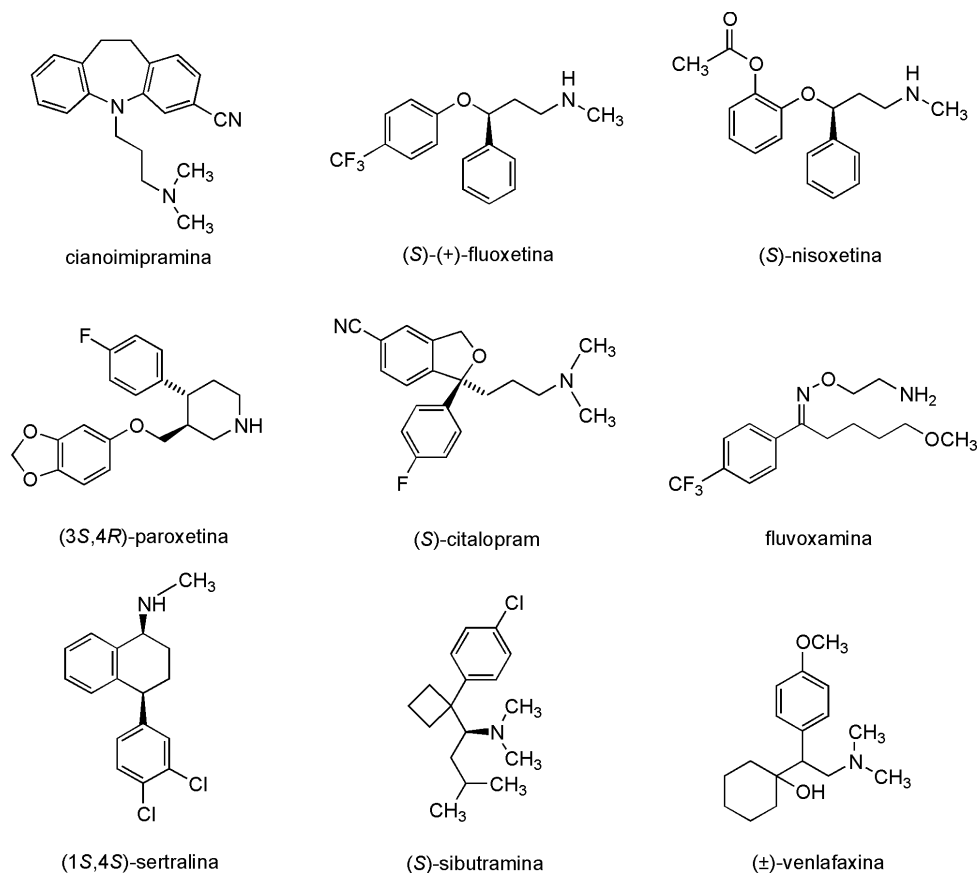


Figura 14.5. Inhibidores de la recaptación de serotonina, con indicación del eutémero de cada uno de ellos.

El descubrimiento de la *fluoxetina* permitió el establecimiento de nuevas pautas terapéuticas en el tratamiento de la ansiedad y de la depresión, lo que justifica que la investigación en este campo haya sido muy intensa durante los últimos años. Sin embargo, las relaciones estructura-actividad para la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina son poco concluyentes, lo que hace

pensar que intervengan diferentes mecanismos de acción. En general, el perfil farmacológico de estos compuestos es complejo y, aunque su uso más generalizado es como ansiolíticos y antidepresivos, algunos de ellos se emplean en el tratamiento de la obesidad; la *sibutramina* es un ejemplo de ello².

14.4. ACCIÓN DIRECTA SOBRE LOS RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS

La interacción de la serotonina sobre sus receptores postsinápticos es responsable de numerosas acciones, tanto a nivel periférico como central. Mediante procedimientos de electrofisiología y de afinidad específica de radioligandos, se han localizado hasta siete subtipos de receptores (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄). Los 5-HT_{1A} se relacionan con la termorregulación, los 5-HT₃ intervienen en la percepción del dolor y otros son todavía de función desconocida (Tabla 14.1). Sin pretender entrar en un análisis detallado de los mismos, indicaremos de forma esquemática la naturaleza de los fármacos más significativos que ejercen su acción sobre algunos de dichos receptores, haciendo hincapié en la utilidad terapéutica que de ello se deriva.

Tabla 14.1. Receptores serotoninérgicos.

Receptor	Estructura	Función	Ligandos	Mecanismo de transducción
5-HT _{1A}	conocida	- control cardiovascular - ansiedad - funciones endocrinas	8-OH DPAT 5-CT	- activación o desactivación de adenilciclase - desactivación fosfodiesterasa de fosfatidilinositol
5-HT _{1B}	desconocida	?	5-CT	- activación de adenilciclase
5-HT _{1C}	conocida	?	<i>m</i> -CPP	- estímulo de hidrólisis de fosfatidilinositol
5-HT _{1D}	desconocida	?	5-CT	- desactivación de adenilciclase
5-HT ₂	conocida	- despolarización membranas neuronales	ketanserina	- hidrólisis de fosfatidilinositol
5-HT ₃	desconocida	- despolarización células ganglionares	MDL 72222	

8-OH DPAT: 8-hidroxi-2-dipropilaminotetralina (Figura 14.7); 5-CT: 5-carboxamidotriptamina (Figura 14.6); *m*-CPP: N-(*m*-clorofenil)piperazina (Figura 14.7); ketanserina: Figura 14.14; MDL 72222: Figura 14.15.

14.4.1. Agonistas de los receptores serotoninérgicos

Químicamente, los agonistas serotoninérgicos comprenden un grupo heterogéneo de compuestos con distintos grados de selectividad. Así, los derivados de la propia serotonina resultantes del cambio del grupo hidroxilo por otros gru-

pos, suelen presentar actividad agonista en distintos grados de potencia y de selectividad. La mayoría de ellos son agonistas frente a los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} (Figura 14.6). Entre ellos, cabe destacar el *indoramato* por sus propiedades antihipertensivas.

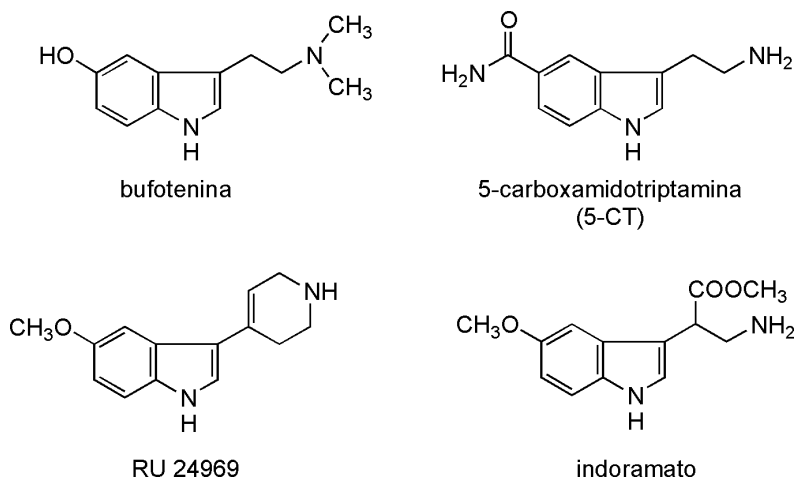


Figura 14.6. Agonistas 5HT_{1A}, 5HT_{1B} y 5HT_{1D} no selectivos.

Otros compuestos presentan selectividad por alguno de los receptores del tipo 5-HT₁. Así, la 8-hidroxi-2-dipropilaminotetralina (8-OH DPAT) es selectiva frente a los receptores 5-HT_{1A}, mientras que la 3-clorofenilpiperazina (*m*-CPP) y la *mesulergina* son selectivas de los receptores 5-HT_{1C} (Figura 14.7). Estos compuestos no se emplean como fármacos, sino como herramientas farmacológicas para la identificación de esos receptores.

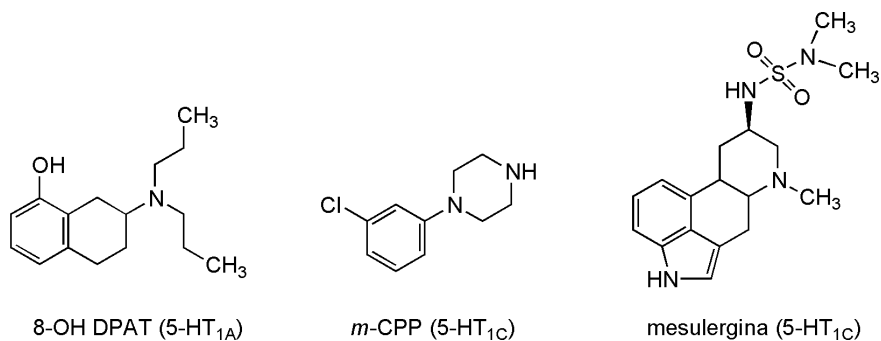


Figura 14.7. Algunos agonistas 5-HT₁ selectivos.

Algunos agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A} se emplean como ansiolíticos. Farmacológicamente se caracterizan por estar desprovistos de los efectos hipnóticos, relajantes musculares y antiepilépticos de los ansiolíticos re-

lacionados con el GABA (Capítulo 15). La *bupirona* se considera el cabeza de serie de este grupo, en el que también se encuentran otros compuestos estructuralmente relacionados, como la *ipsapirona* y la *tandospirona* (Figura 14.8).

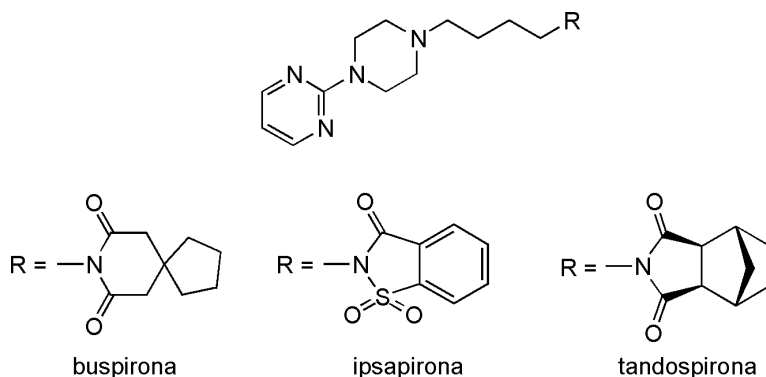


Figura 14.8. Ansiolíticos agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A}.

14.4.2. Agonistas de los receptores 5-HT_{1D}

Un grupo particular de agonistas de la serotonina lo constituyen los agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1D}. Este grupo de receptores presenta una respuesta contraria a la del resto de receptores 5-HT₁. Así, si el efecto global observable por activación no selectiva de dichos receptores es una vasodilatación, la estimulación de los receptores 5-HT_{1D} produce una vasoconstricción selectiva de los vasos sanguíneos del sistema nervioso central. Este efecto encuentra aplicación en el tratamiento de un tipo de cefaleas denominadas genéricamente *migrañas*. Las migrañas se caracterizan por un dolor localizado; a menudo son hemicraneales y pueden ir acompañadas de náuseas, vómitos y fotofobia. No se conoce su etiología, aunque se han detectado ciertos factores que la favorecen, como la dieta rica en quesos o vino, el ruido excesivo, las temperaturas extremas o ciertos factores hormonales. La sintomatología de las migrañas se atribuye a la vasodilatación producida por la serotonina a nivel central.

En un principio, los tratamientos de la migraña consistieron en el empleo de vasoconstrictores no específicos, como la ergotamina (Capítulo 11), acompañados de terapias preventivas con *metisergida*, inicialmente considerado un antagonista no selectivo de la serotonina (Figura 14.9 y Apartado 14.4.3). No obstante, la eficacia de este compuesto en la prevención de las migrañas resultó muy superior a la de otros antagonistas más potentes de la serotonina. Este fue uno de los datos que permitieron postular el carácter agonista selectivo de la metisergida sobre el receptor 5-HT_{1D}.

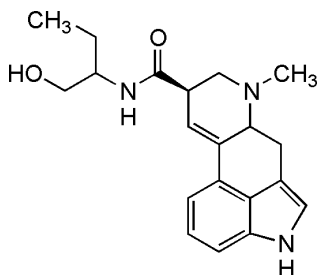


Figura 14.9. Metisergida, el primer agonista selectivo de los receptores 5-HT_{1D}.

Los agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1D} se diseñaron por farmacomodulación de la propia serotonina y de la 5-carboxamidotriptamina (5-CT, Figura 14.6). El *sumatriptán* (Figura 14.10) es el cabeza de serie de este grupo. Ulteriores modificaciones del sumatriptán han dado lugar a los llamados «triptanos de segunda generación» que, en general, mejoran la farmacocinética y biodisponibilidad de aquél a la vez que presentan menores efectos secundarios (Figura 14.10).

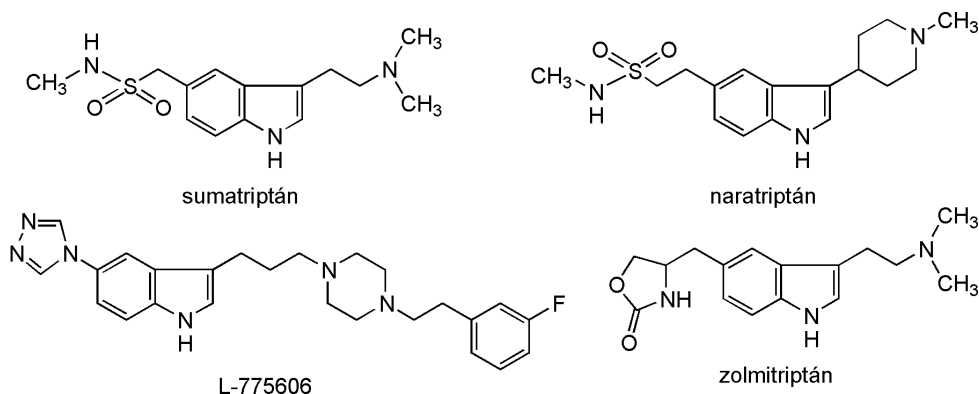


Figura 14.10. Sumatriptán y «triptanos de segunda generación».

14.4.3. Antagonistas de los receptores serotoninérgicos

Al igual que en los agonistas, la acción antagonista serotoninérgica no selectiva está asociada a diversas familias estructurales de compuestos. Algunos de ellos merecen una atención especial. Así, algunos derivados tricíclicos se comportan como antihistamínicos H₁ y como antagonistas no selectivos de la serotonina (Figura 14.11). Algunos de ellos se emplean como antiasmáticos por su acción antihistamínica, como el *ketotifeno*, mientras que otros se emplean en el tratamiento preventivo de la migraña; tal es el caso de la *ciproheptadina*, el *pizotifeno* y la *pizotilina*.

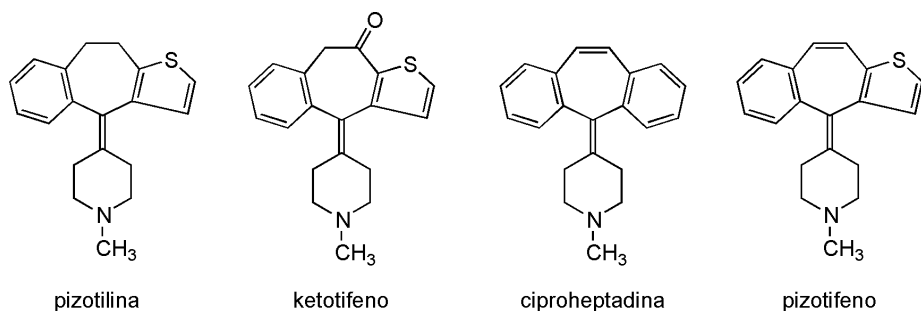


Figura 14.11. Antagonistas serotoninérgicos no selectivos.

Los antagonistas de la serotonina están relacionados con la aparición de efectos alucinógenos. Se conocen diversos compuestos, tanto naturales como sintéticos, con capacidad alucinógena que, estructuralmente, se caracterizan por la presencia de un núcleo indólico o de un sistema de feniletilamina capaz de adoptar una conformación superponible a la de un núcleo indólico. Tal es el caso de los alcaloides mescalina (aislado de *Lophophora williamsii*) y psilocina (aislado de *Psilocibe mexicana*) (Figura 14.12). Muchos de los derivados del ácido lisérgico, tanto naturales (alcaloides del cornezuelo del centeno, *Claviceps purpurea*) como sintéticos (LSD) presentan una considerable potencia alucinógena³. Mención especial merecen los análogos metoxilados de la anfetamina (DOM, DOB y DOI, Figura 14.12) para los que se postula una interacción óptima con los receptores 5-HT₂, siendo el isómero de configuración *R* el más activo. Sin embargo, la complejidad de su perfil farmacológico parece estar relacionada con la interacción con diferentes subtipos de receptores.

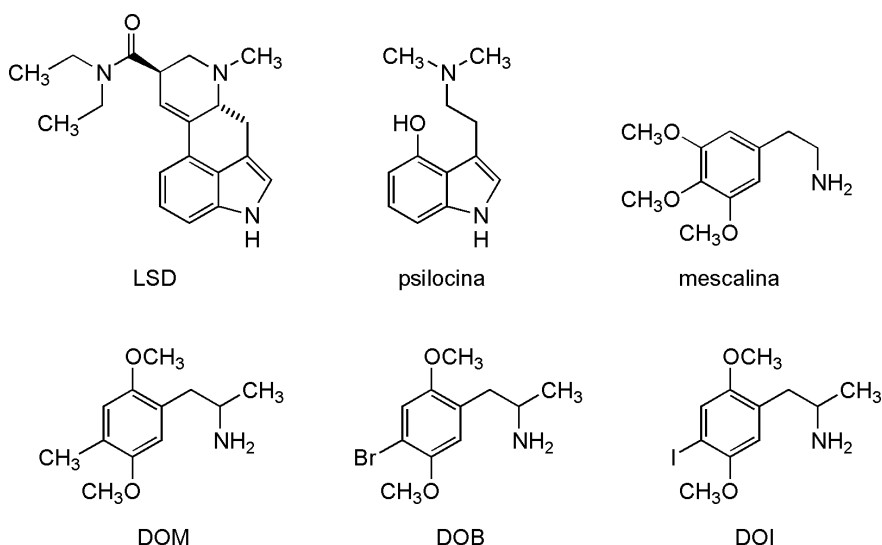


Figura 14.12. Antagonistas de la serotonina con actividad alucinógena. Obsérvese la similitud estructural con la serotonina.

de potencia 40 veces superior a la de la metoclopramida como antiemético. La posterior farmacomodulación de este condujo a los potentes antieméticos *tropisetron*, *ondansetron* y *granisetron* (Figura 14.15).

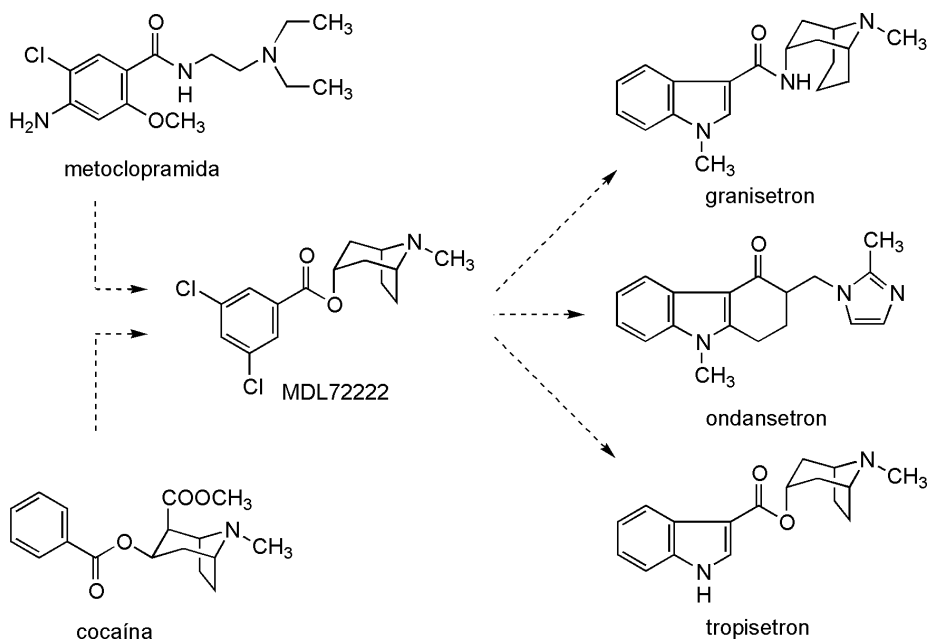


Figura 14.15. Desarrollo de antieméticos relacionados con la serotonina.

De lo expuesto en los apartados anteriores, puede deducirse que el perfil farmacológico de los compuestos que modulan la actividad de la serotonina es extremadamente complejo. En este Capítulo hemos presentado una visión simplificada de las distintas familias que han surgido durante los últimos años como resultado de la investigación básica en el campo de la neuroquímica relacionada con la serotonina. Dado el dinamismo que caracteriza este tipo de estudios, es previsible que durante los próximos años surjan nuevas cabezas de serie que permitan el planteamiento de terapias alternativas basadas en la modulación selectiva de alguna de las múltiples acciones de la serotonina.

Notas

1. Hormona que interviene, entre otros, en los procesos de pigmentación de la piel.
2. El aumento de los niveles de serotonina a nivel central está relacionado con la pérdida del apetito. La sibutramina es también un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, por lo que su efecto anorexígeno está también relacionado con su acción adrenérgica indirecta (Capítulo 11).
3. No todos los derivados del LSD son alucinógenos. Así, ya se ha mencionado que la metisergida (Figura 14.9) se utiliza en tratamientos preventivos de la migraña.

Fármacos moduladores de los aminoácidos neurotransmisores

Durante los últimos años, el estudio de los aminoácidos neurotransmisores en el SNC ha permitido un importante avance en la comprensión de multitud de procesos, algunos de los cuales están directamente relacionados con trastornos neurológicos. Este tipo de investigación resultó extremadamente compleja en sus inicios debido a la ausencia de antagonistas selectivos de los aminoácidos que permitieran demostrar de forma rigurosa sus propiedades como neurotransmisores.

En la actualidad se conoce con bastante detalle la función de la mayoría de los aminoácidos que actúan como neurotransmisores en el SNC. Ello ha de permitir el diseño racional de nuevos fármacos, especialmente en el campo de las enfermedades neurodegenerativas, así como en el de determinados trastornos psíquicos, como la esquizofrenia. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson y en la corea de Huntington se ha observado la degeneración de neuronas dopaminérgicas y GABA-érgicas, respectivamente, mientras que en la enfermedad de Alzheimer se ha observado la degeneración tanto de neuronas dependientes de ácido glutámico como de acetilcolina.

Desde un punto de vista fisiológico, los aminoácidos neurotransmisores pueden ser *excitadores* o *inhibidores*. Los primeros se caracterizan por dar lugar a la *despolarización* de las neuronas postsinápticas sobre las que se encuentran sus receptores específicos, mientras que los inhibidores dan lugar a una *hiperpolarización de la neurona postsináptica*. Estructuralmente también pueden establecerse diferencias entre ambos tipos de aminoácidos. Así, mientras que los aminoácidos excitadores tienen carácter ácido, los aminoácidos inhibidores son neutros. El *ácido L-glutámico* y el *ácido L-aspartico* se encuentran entre los aminoácidos excitadores más representativos, mientras que el *ácido γ -aminobutírico (GABA)*, la *glicina* y la *taurina* (Figura 15.1), son ejemplos de aminoácidos inhibidores.

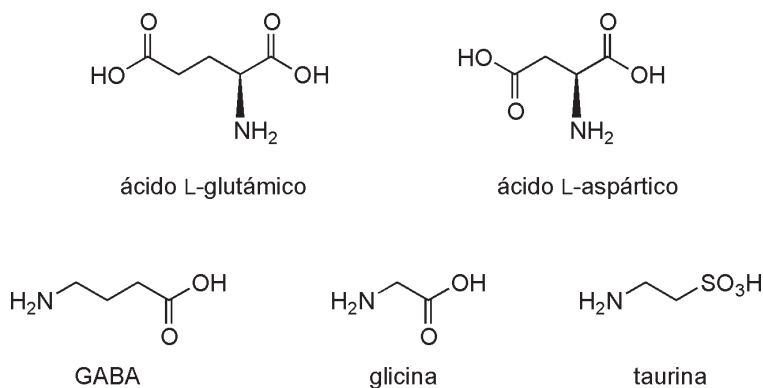


Figura 15.1. Aminoácidos neurotransmisores.

15.1. AMINOÁCIDOS EXCITADORES

El ácido L-glutámico es el principal aminoácido neurotransmisor con carácter excitador y se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central. Al igual que los restantes aminoácidos excitadores, presenta efectos neurotóxicos. Se le relaciona con diversos procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington o la epilepsia. Este hecho ha desencadenado un notable interés por los compuestos capaces de modular los niveles de este neurotransmisor. No obstante, esta aproximación no resulta sencilla dada la dificultad encontrada hasta el momento para obtener compuestos selectivos sobre los receptores implicados en dichos trastornos.

Hasta el momento se han identificado cuatro tipos de receptores para el ácido glutámico. Tres de ellos, denominados *ionotrópicos*, están ligados a canales iónicos mientras que el cuarto es, en realidad, un grupo heterogéneo de receptores denominados *metabotrópicos* por estar acoplados a proteína G y a la formación de inositoltrifosfato (IP_3) como mensajero secundario.

Los receptores se han identificado gracias a la acción de agonistas selectivos, de los cuales reciben el nombre. Así, los receptores AMPA se activan con ácido (S)-2-amino-3-(3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolil)propiónico, los NMDA lo hacen con ácido N-metil-D-aspártico y los KA con ácido kaínico (Figura 15.2).

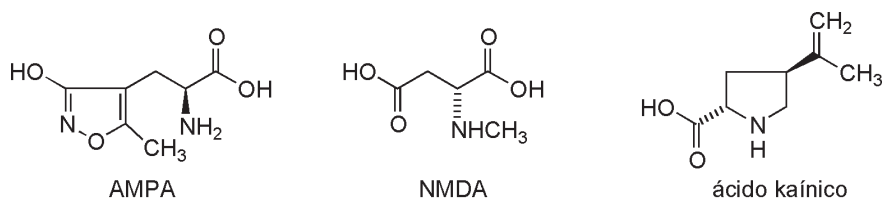


Figura 15.2. Agonistas selectivos de los receptores del ácido L-glutámico.

15.2. AMINOÁCIDOS INHIBIDORES: ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO (GABA)

El GABA es un aminoácido neurotransmisor con carácter inhibitor. El interés que ofrece este aminoácido neurotransmisor es el de ser el único para el que se conocen, hasta el presente, fármacos eficaces como moduladores de su actividad. No obstante, no todos los fármacos activos sobre el GABA obedecen a un diseño racional, ya que dos de las familias más representativas, las *benzodiazepinas* y los *barbituratos*, ya se utilizaban aunque sin conocer exactamente su modo y su mecanismo de acción.

Dado el carácter inhibitor de este neurotransmisor, los niveles bajos de GABA en el SNC están asociados a patologías como la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington y la ansiedad.

15.2.1. Moduladores presinápticos

Desde un punto de vista funcional, la neurona GABA-érgica no difiere sustancialmente de otras neuronas especializadas en la transmisión del impulso nervioso. Así, al igual que en otros neurotransmisores, se han estudiado con detalle los procesos de biosíntesis, almacenamiento, liberación, recaptación, metabolismo y acción directa sobre receptores postsinápticos específicos.

La *biosíntesis* del GABA tiene lugar de forma exclusiva a nivel del SNC, ya que el GABA no puede atravesar la barrera hematoencefálica y no se conoce ningún precursor periférico del mismo. El GABA procede de la descarboxilación del ácido L-glutámico en un proceso catalizado por la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) (Figura 15.3). Por otra parte, la biosíntesis del GABA se encuentra ligada al ciclo de Krebs a través del ácido 2-oxoglutarico y del semialdehído succínico, precursor del ácido succínico en el ciclo de Krebs por acción de la enzima semialdehído succínico deshidrogenasa.

Una enzima clave en la *biosíntesis* y en el *metabolismo* del GABA es la GABA-transaminasa (GABA-T), enzima dependiente de piridoxal como co-factor. Esta enzima cataliza tanto la desaminación oxidante del propio GABA a semialdehído succínico como la conversión del ácido 2-oxoglutarico a ácido L-glutámico, precursor inmediato del GABA a través de la enzima GAD (Figura 15.3). Dado su papel clave en estos procesos, la GABA-T se consideró la enzima idónea sobre la que llevar a cabo la regulación indirecta de los niveles de GABA en el SNC. Así, la *gabaculina* es uno de los compuestos más potentes como inhibidor de la GABA-T, aunque su uso terapéutico es escaso. No obstante, se han desarrollado otros inhibidores irreversibles de la GABA-T, alguno de los cuales ha encontrado aplicación terapéutica. Uno de ellos es el (S)-(+)- γ -vinil-GABA (*vigabatrina*), actualmente utilizado como antiepileptico, así como el ácido (Z)-2-fluoro-4-aminocrotónico o el ácido (Z)-3-cloro-2-metil-4-aminocrotónico (Figura 15.4).

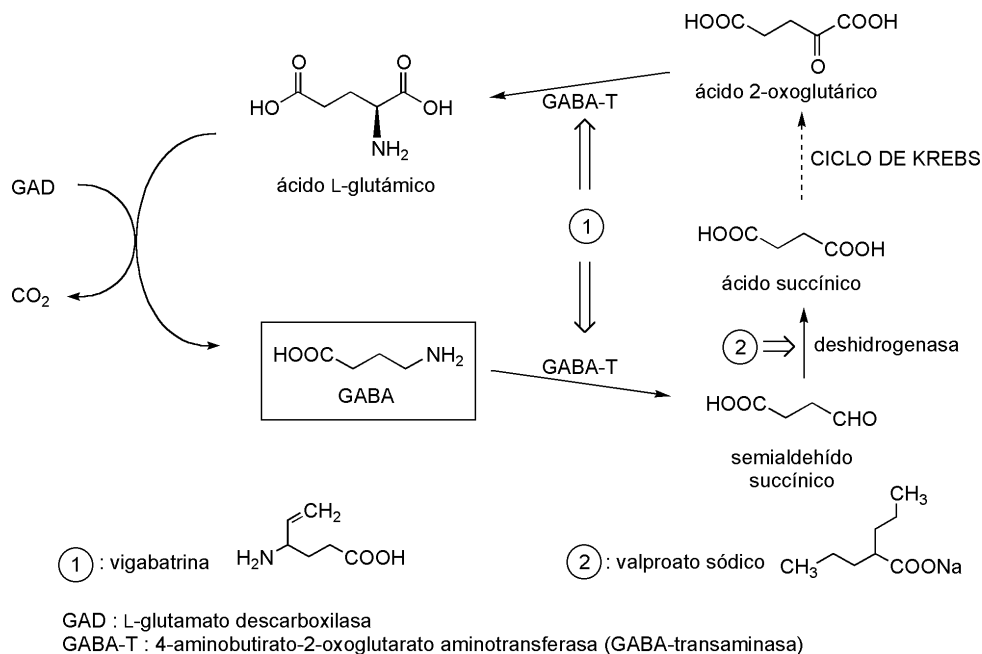


Figura 15.3. Biosíntesis y metabolismo del GABA.

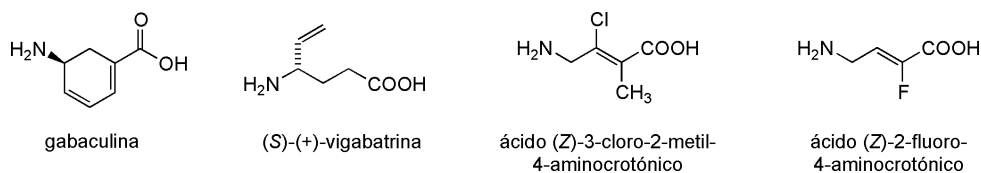


Figura 15.4. Inhibidores de la GABA-T.

Estos compuestos constituyen ejemplos de inhibidores latentes (Capítulo 4), ya que la enzima se inactiva por reacción con el intermedio generado en la primera etapa de la transformación biosintética que cataliza (Figura 15.5). No obstante, es difícil conseguir una inhibición selectiva de la GABA-T, ya que la GAD también depende de piridoxal.

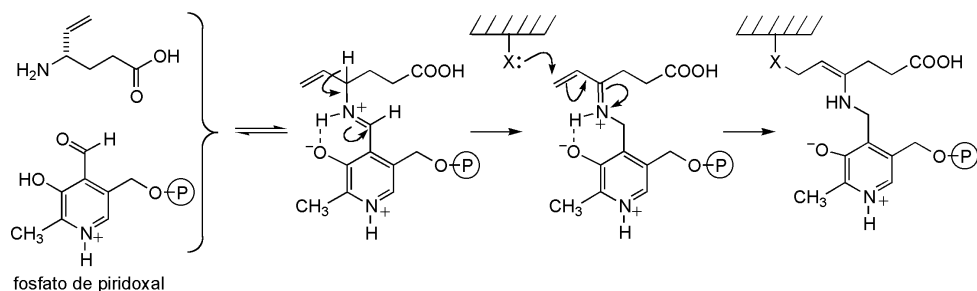


Figura 15.5. Inhibición suicida de la GABA-T por la vigabatrina.

Los niveles de GABA pueden aumentarse de forma indirecta por inhibición de la enzima semialdehído succínico deshidrogenasa. Este es el fundamento de algunos fármacos antiepilépticos clásicos como el valproato sódico (Figura 15.3).

Otros mecanismos sobre los que pueden modularse los niveles de GABA son los implicados en los procesos de *liberación y recaptación*. De hecho, uno de los mecanismos más importantes para la recuperación del nivel basal de GABA se basa en su recaptación desde el espacio sináptico. El *baclofeno* es un análogo del GABA que promueve la liberación del neurotransmisor acumulado en las vesículas de almacenamiento; se emplea como relajante muscular a nivel central¹. En cuanto a la recaptación, se conocen inhibidores tales como el α -y β -metilGABA, así como el *ácido nipecótico*. Estos compuestos tienen en la actualidad más valor como herramienta farmacológica que como fármacos. La farmacomodulación del ácido nipecótico ha conducido a compuestos terapéuticamente útiles como, por ejemplo, la *tiagabina*, un análogo más lipófilo empleado como antiepiléptico (Figura 15.6).

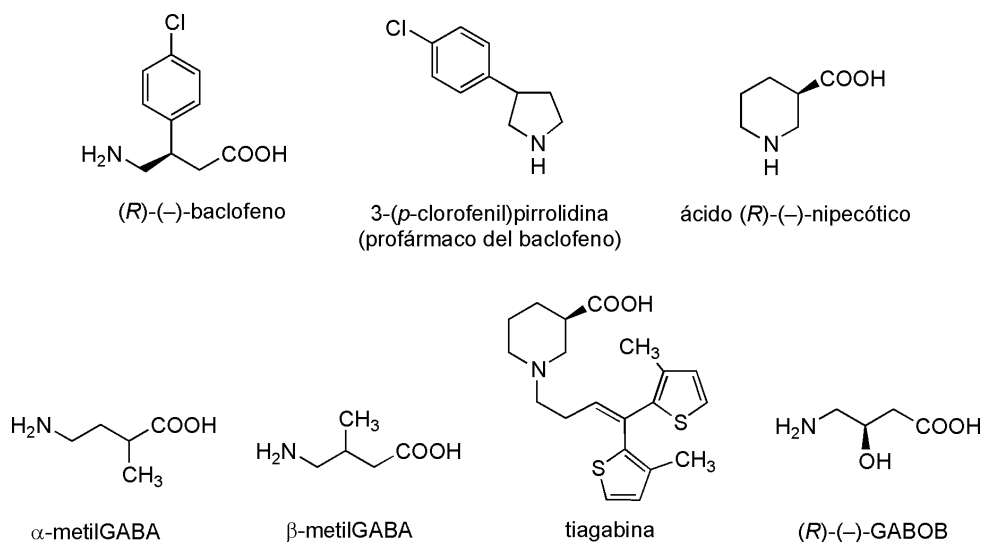


Figura 15.6. Moduladores presinápticos del GABA.

Por último, indicaremos que se conocen receptores de naturaleza presináptica, denominados receptores GABA_B, que se caracterizan por estar ligados a canales de Ca²⁺. La activación de estos receptores da lugar a la despolarización sostenida de las neuronas presinápticas que modulan la liberación de neurotransmisores excitadores. Ello conduce a la disminución de sus niveles y al aumento de los niveles relativos de GABA en el SNC. Tanto el *baclofeno*, ya comentado anteriormente como estimulador de la liberación de GABA, como el GABOB (ácido (R)-3-hidroxi-4-aminobutírico) (Figura 15.6) actúan por este mecanismo.

15.2.2. Moduladores postsinápticos

La mayoría de los fármacos que modulan los niveles de GABA en el SNC lo hacen a través de la interacción directa con los *receptores postsinápticos*.

El receptor postsináptico del GABA (receptor GABA_A) presenta la estructura característica de los receptores ligados a un canal iónico. En este caso, está constituido por varias proteínas de membrana que cooperan alostéricamente y cuya finalidad es la regulación de un canal selectivo para los iones cloruro (Figura 15.7).

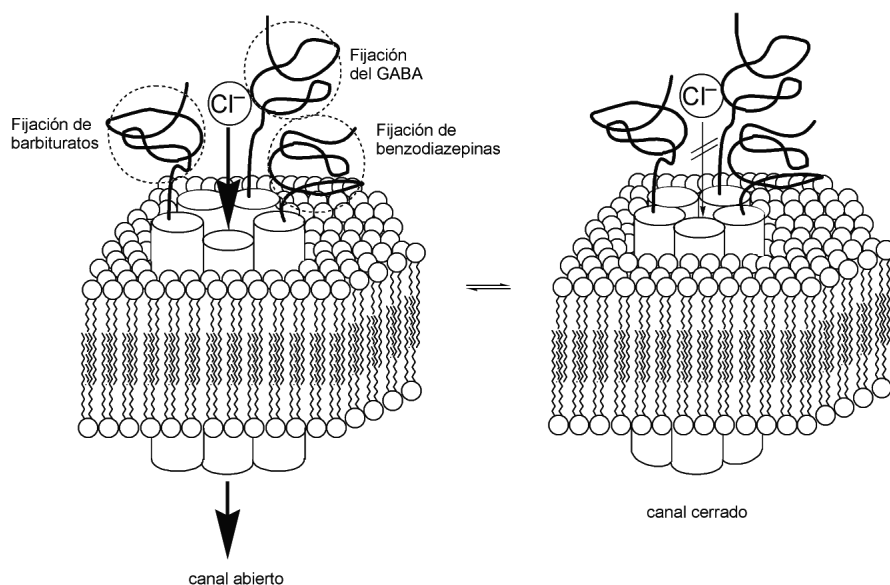


Figura 15.7. Modelo del complejo receptor del GABA asociado a un canal de cloruro.

La interacción del GABA con el receptor postsináptico daría lugar a cambios alostéricos que se traducirían en la apertura del canal iónico y la entrada en la célula de iones cloruro con la consiguiente hiperpolarización. En condiciones de reposo, el lugar de unión del GABA está bloqueado por una proteína accesoria, la GABA-modulina, que es desplazada por un ligando endógeno (de naturaleza no demasiado clara) para permitir la interacción del GABA con su receptor. Hoy día parecen existir evidencias más que suficientes como para aceptar que tanto las *benzodiazepinas* (Apartado 15.3) como los *barbituratos* (Apartado 15.4) actúan por interacción con zonas alostéricas próximas al receptor del GABA dando como resultado la disociación de la GABA-modulina de su lugar de unión. Por lo tanto, podemos considerar estas familias de fármacos como «coagonistas» del GABA o estabilizadores del «canal abierto». En la Figura 15.8 se muestra un esquema del modelo de interacción alostérica de las benzodiazepinas con el receptor GABA_A. Los barbituratos actuarían de un modo semejante, aunque en una zona receptora distinta.

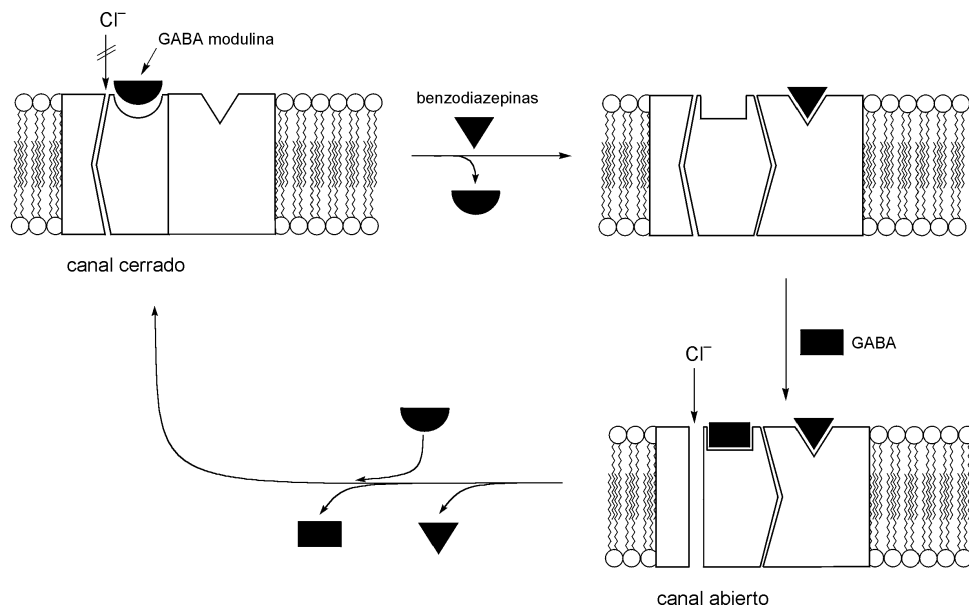


Figura 15.8. Interacción alostérica de las benzodiazepinas con el receptor del GABA.

Se conocen también compuestos que actúan directamente sobre el receptor del GABA_A . Entre ellos, cabe destacar un producto natural, el *muscimol* (aislado del hongo *Amanita muscaria*), así como compuestos de síntesis, tales como la isoxazolopiperidina THIP o la *progabida*, análogo latentizado del GABA capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y precursor del neurotransmisor por hidrólisis metabólica (Figura 15.9).

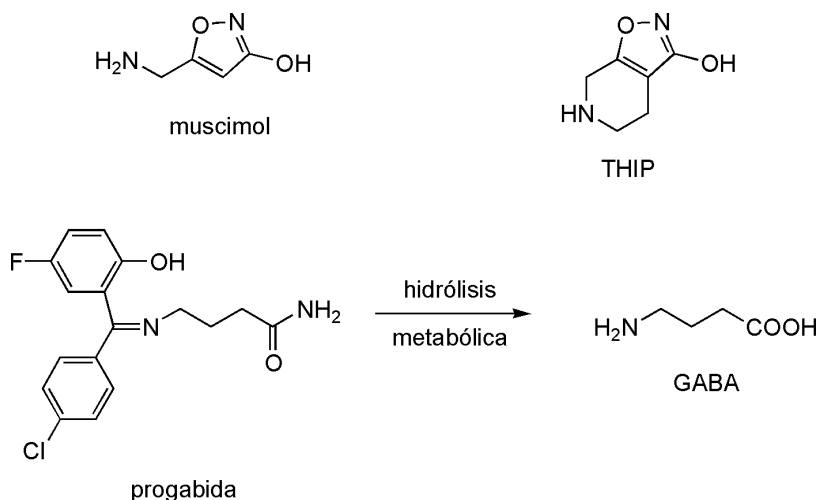


Figura 15.9. Agonistas del receptor GABA_A .

15.3. BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas constituyen uno de los ejemplos más representativos del desarrollo de una familia de fármacos como resultado de una serie de hechos fortuitos. Alrededor de los años cincuenta, Leo Sternbach, en Hoffmann-LaRoche (New Jersey) creyó conveniente estudiar la actividad farmacológica de una serie de compuestos sintetizados por él mismo veinte años antes como parte de sus trabajos postdoctorales en la Universidad de Cracovia. Estos compuestos fueron asignados inicialmente como derivados del núcleo de la 3,1,4-benzodioxazepina (B) y procedían de la reacción de la oxima A con ácido clorhídrico (Figura 15.10). Dado el interés existente en la época por los neurólépticos de naturaleza tricíclica, se creyó conveniente llevar a cabo la sustitución del átomo de cloro del sustituyente clorometilo de B por diversas aminas secundarias con objeto de evaluar los compuestos resultantes como depresores del SNC. Aunque estos compuestos resultaron inactivos en todos los ensayos preliminares llevados a cabo, un estudio químico más profundo reveló que la asignación estructural del precursor común B era incorrecta ya que, en realidad,

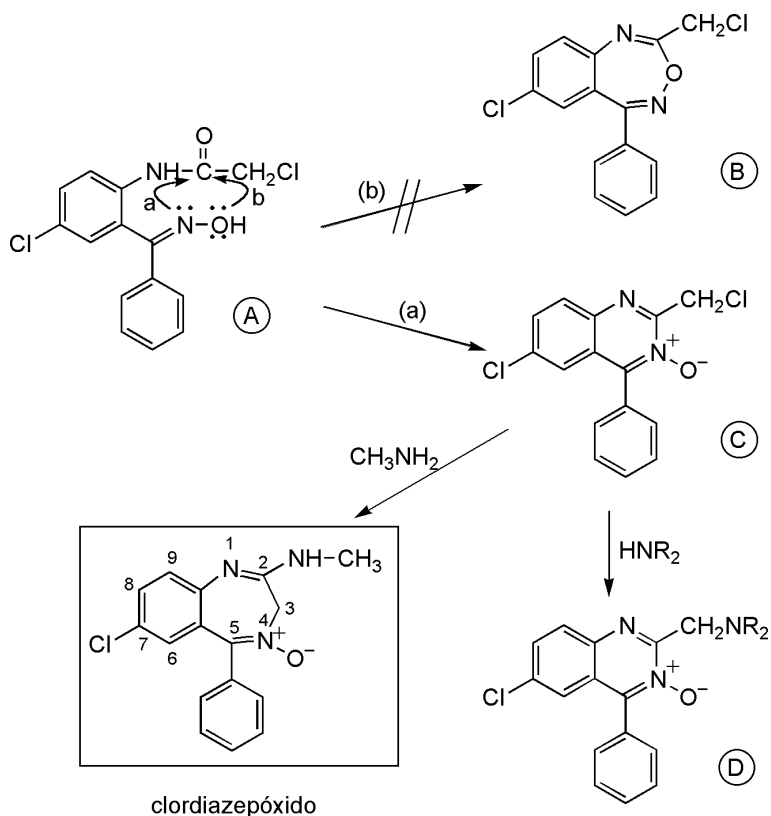


Figura 15.10. Desarrollo de las benzodiazepinas.

la reacción de A con ácido clorhídrico conducía a un derivado de la quinazolina-3-óxido (C). Puesto que no se trabajó más en esta línea, el último de los análogos sintetizados por Sternbach, resultante de la reacción de C con una amina primaria (metilamina) no se ensayó farmacológicamente. Nada más se habría conocido de esta historia de no ser por el empeño de Earl Reeder, un colega de Sternbach, quien, tras una limpieza de laboratorio, encontró el compuesto y sugirió someterlo al ensayo farmacológico. Sorprendentemente, el compuesto en cuestión resultó activo como depresor del SNC a niveles comparables con los de la clorpromacina, aunque desprovisto de la toxicidad y de los efectos secundarios de esta. Este hallazgo animó a Sternbach a retomar la investigación en este campo descubriéndose poco después que la condensación de C con metilamina, y con todas las aminas primarias en general, seguía un curso diferente al esperado dando lugar a sistemas de 1,4-benzodiazepina como resultado de una reacción de transposición. El *clordiazepóxido*, primera benzodiazepina así obtenida, abrió un campo enormemente fructífero en el diseño de fármacos ansiolíticos.

En la Figura 15.11 se indica el mecanismo de la transposición del intermedio C con aminas primarias para dar el sistema de 1,4-benzodiazepina.

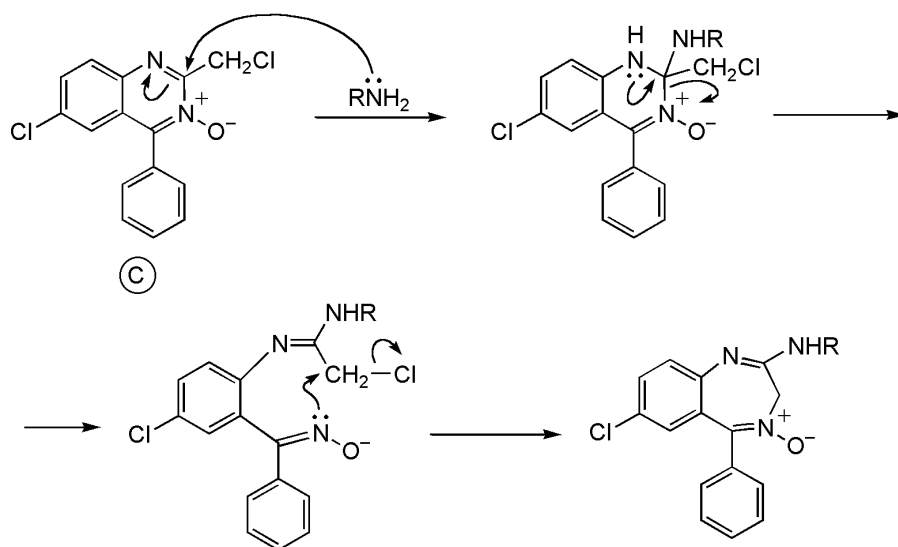


Figura 15.11. Mecanismo de la transposición a 1,4-benzodiazepinas.

15.3.1. Relaciones estructura-actividad

La primera 1,4-benzodiazepina conocida fue el *clordiazepóxido*, cuya actividad es debida a la 1,4-benzodiazepin-2-ona resultante de la hidrólisis metabólica (Figura 15.12).

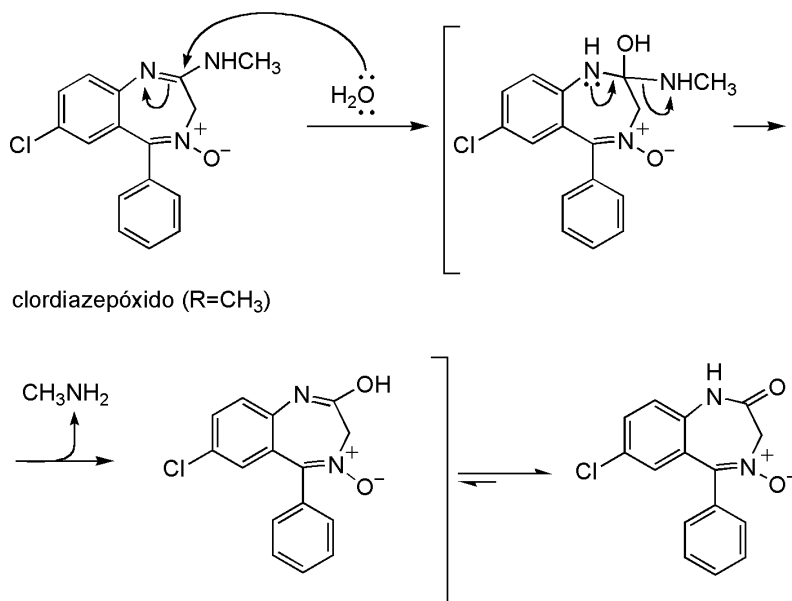


Figura 15.12. Mecanismo de hidrólisis metabólica del clordiazepóxido.

Dada la mayor facilidad sintética de las 1,4-benzodiazepin-2-onas, prácticamente la totalidad de benzodiazepinas utilizadas en la actualidad pertenecen a este grupo.

Del estudio farmacológico de las numerosas 1,4-benzodiazepinas sintetizadas, pueden deducirse las siguientes relaciones estructura-actividad (Figura 15.13).

- El sistema carbonílico de la posición 2 es importante para la actividad de estos compuestos. El cambio de este grupo por un grupo tiocarbonilo o metileno ($-CH_2-$) suele conducir a compuestos poco activos que requieren un proceso de bioactivación metabólica por hidrólisis o por oxidación, respectivamente.

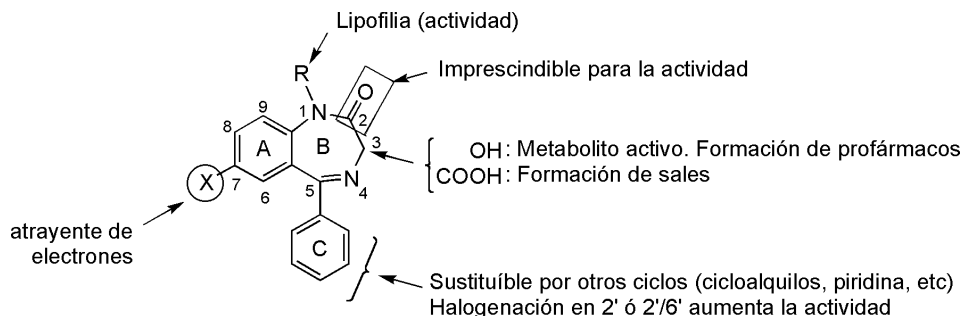


Figura 15.13. Relaciones estructura-actividad en las 1,4-benzodiazepinas.

- b) En el anillo A, el grupo X debe ser un atrayente de electrones, siendo $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CN}$ los más frecuentes. La actividad disminuye en gran medida por introducción de sustituyentes adicionales en este anillo o por cambio de posición dentro del anillo.
- c) El sustituyente R sobre el átomo de nitrógeno de la posición 1 puede ser $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ o bien algún grupo que aumente la lipofilia de la molécula, con objeto de facilitar su acceso al SNC. Ha de ser fácilmente eliminable metabólicamente a NH . El grupo dietilaminoetilo se encuentra presente con esta finalidad en diversas benzodiazepinas, como, por ejemplo, el flurazepam, cuya bioactivación metabólica se indica en la Figura 15.14.

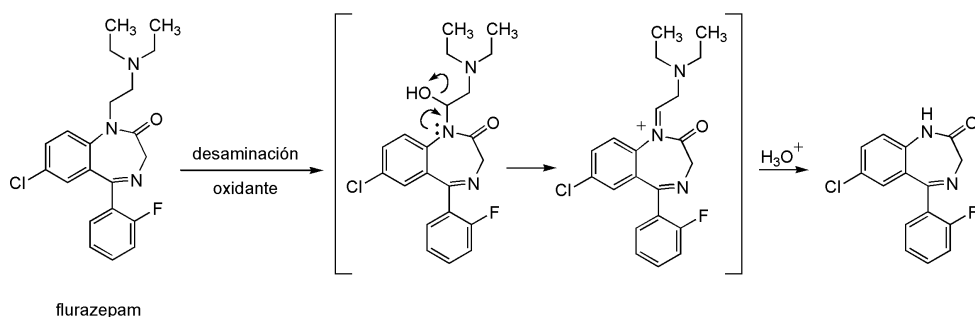


Figura 15.14. Bioactivación metabólica del flurazepam.

- d) Las posiciones 1 y 2 del sistema de benzodiazepina pueden quedar incorporadas en un sistema heterocíclico adicional como ocurre, por ejemplo, en el *estazolam* o en el *midazolam* (Figura 15.15).

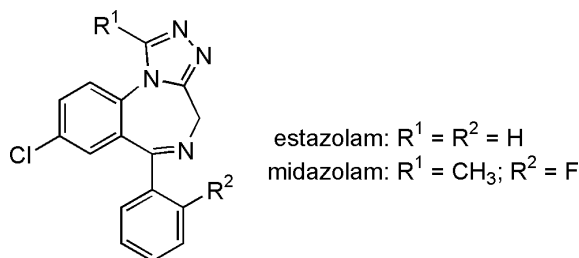


Figura 15.15. [1,2,4]Triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas.

- e) La sustitución en la posición 3 conduce, en general, a compuestos menos potentes. No obstante, la incorporación de ciertos grupos ($-\text{OH}$, $-\text{COOH}$) permite la formación de profármacos (ésteres o sales, respectivamente) con ventajosas propiedades farmacocinéticas (eliminación más rápida) y galénicas (derivados hidrosolubles para la administración oral). El *camazepam*, el *loflazopato de etilo* y el *clorazepato potásico* son ejemplos representativos de ello (Figura 15.16).

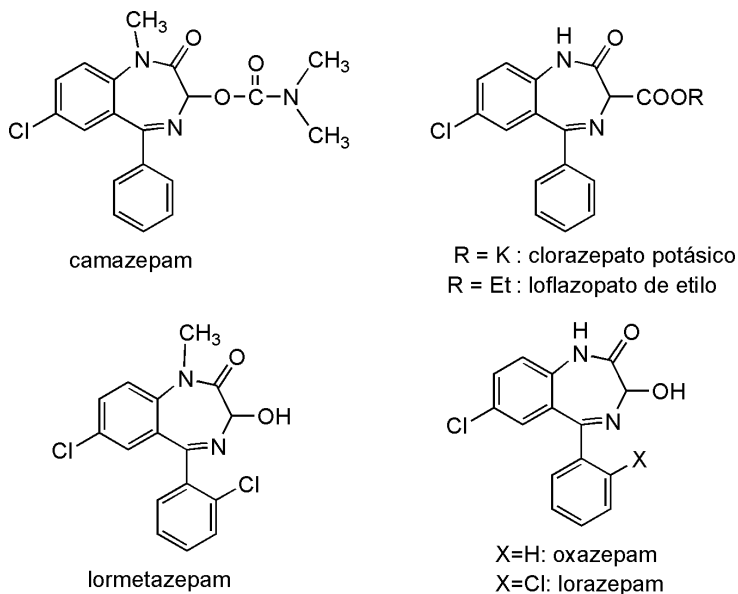


Figura 15.16. Benzodiazepinas sustituidas en la posición 3.

Hay que indicar que la hidroxilación metabólica sobre la posición 3 es una transformación muy habitual en las benzodiazepinas. Por este motivo, muchas de ellas presentan esta función. El compuesto resultante, aunque menos activo, se elimina con mayor rapidez y presenta menores efectos secundarios.

- f) Suele ser frecuente la introducción de átomos de halógeno sobre las posiciones 2' o 2' y 6' del grupo fenilo de la posición 5 del sistema de benzodiazepina. En general, se trata de átomos de cloro o de flúor, como en el *flurazepam* (Figura 15.14), aunque también es frecuente el cambio del sistema aromático por otros sistemas bioisómeros equivalentes respecto a la densidad electrónica, como en el *bromazepam*, en el que el grupo *o*-fluorofenilo se ha sustituido por un anillo de piridina sustituido sobre la posición 2. Una modificación menos frecuente es el cambio del grupo fenilo por un grupo ciclohexilo, como en el *fludiazepam* (Figura 15.17).

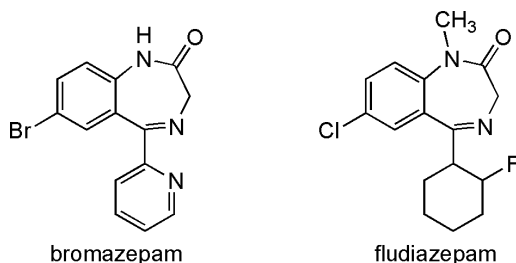


Figura 15.17. Modificaciones en el sustituyente de la posición 5.

15.3.2. Otros fármacos relacionados con las benzodiazepinas

La *zopiclona* y el *zolpidem* (Figura 15.18) son dos fármacos de reciente introducción que actúan como agonistas de los receptores de benzodiazepinas que forman parte del complejo supramolecular ionóforo de cloruros en el que se encuentra integrado el receptor del GABA. Se trata de ansiolíticos aunque, a diferencia de las benzodiazepinas, presentan efectos hipnóticos y sedantes más acusados.

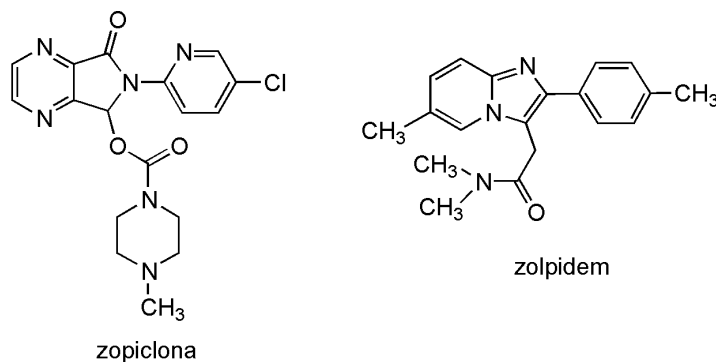


Figura 15.18. Nuevos ansiolíticos agonistas del receptor de las benzodiazepinas.

15.4. BARBITURATOS

Si bien todavía están en uso, los problemas de adicción y toxicidad asociados a los barbituratos aconsejan su sustitución paulatina por benzodiazepinas, algunas de las cuales presentan un carácter hipnótico comparable al de aquéllos. Aunque inicialmente la actividad de los barbituratos se consideraba relacionada solamente con sus propiedades físicoquímicas (especialmente la lipofilia y el pK_a), hoy día se sabe que actúan por estabilización la forma abierta del canal de cloruro en las inmediaciones del receptor alostérico del GABA, de modo análogo a las benzodiazepinas.

Los barbituratos son derivados del ácido barbitúrico (2,4,6-trihidroxipirimidina) para el que podemos considerar el equilibrio tautomérico que se presenta en la Figura 15.19.

El ácido barbitúrico es inactivo como hipnótico-sedante debido tanto a su baja lipofilia, lo que impide su paso a través de la barrera hematoencefálica, como a su relativamente elevada acidez ($pK_a = 4,1$). Sin embargo, en los derivados 5,5-disustituídos no es posible el tautómero con estructura de trilactima, por lo que su acidez es menor (pK_a entre 7-8), a la vez que pueden presentar, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, las características de lipofilia idóneas para su actividad farmacológica (Figura 15.20).

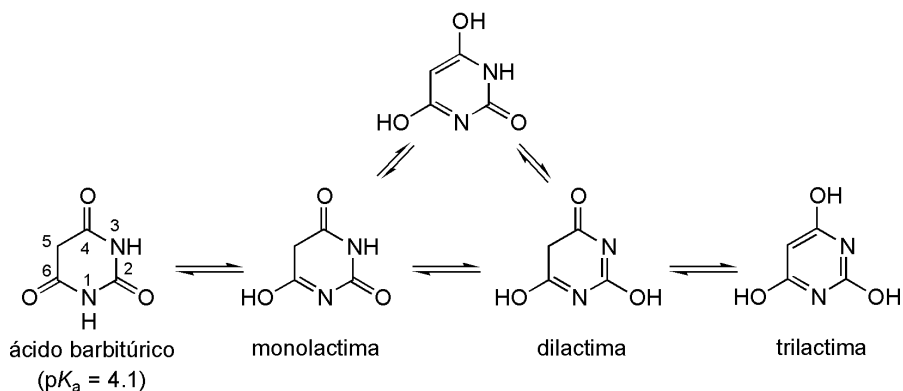


Figura 15.19. Equilibrio tautomérico en el ácido barbitúrico.

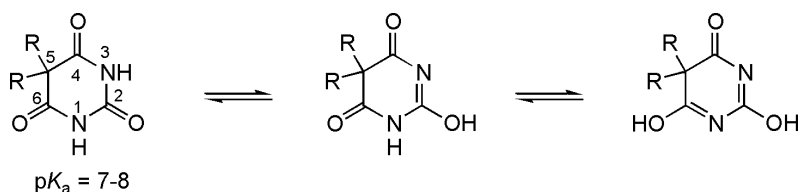


Figura 15.20. Equilibrio tautomérico en derivados 5,5-disustituídos.

Todas las demás combinaciones en cuanto al grado de sustitución (monosustitución en posiciones 1 o 5 y disustitución en posiciones 1,3 o 1,5) conducen a derivados demasiado ácidos, debido al elevado grado de disociación del protón de la posición 5. En el extremo contrario se encontrarían los derivados 1,3,5,5-tetrasustituídos, que tampoco son útiles terapéuticamente por no ser compuestos ácidos (Figura 15.21).

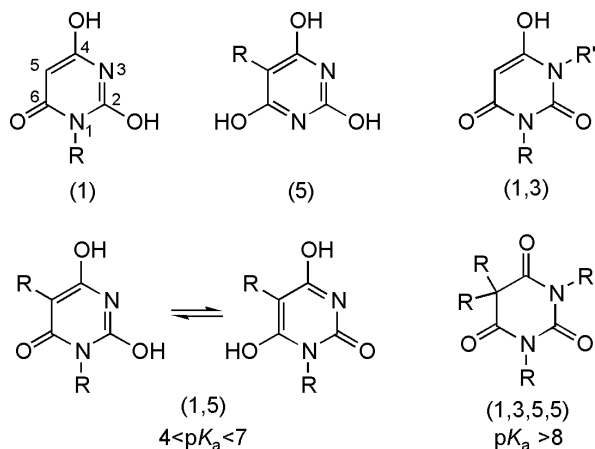


Figura 15.21. Derivados inactivos del ácido barbitúrico (entre paréntesis se indican las posiciones de sustitución).

15.4.1. Relaciones estructura-actividad

De acuerdo con la naturaleza de los sustituyentes sobre la posición 5 del núcleo del ácido barbitúrico, podemos encontrar una gradación tanto en la actividad terapéutica como en la duración de los efectos de estos compuestos. En general, para una actividad farmacológica óptima se requiere (Figura 15.22):

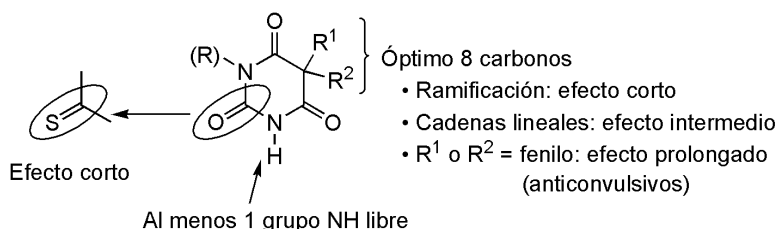


Figura 15.22. Relaciones estructura-actividad en los barbituratos.

- Disustitución en la posición 5 y al menos 1 átomo de nitrógeno sin sustituir, por las razones arriba indicadas.
- La sustitución del grupo carbonilo de la posición 2 por un grupo tiocarbonyl conduce a los *tiobarbituratos*, que se caracterizan por su acción rápida y breve. Por ello suelen emplearse como anestésicos por vía intravenosa.

En cuanto a la naturaleza de los sustituyentes sobre la posición 5:

- Las cadenas alquílicas (preferentemente ramificadas con o sin insaturaciones) con un número total de átomos de carbono comprendido entre 6 y 10 (valor óptimo de 8), conducen a barbituratos de efecto corto o ultracorto. El aumento progresivo del número de átomos de carbono conduce a compuestos menos activos o inactivos.
- Las cadenas alquílicas o cicloalquílicas, con grado de ramificación escaso o nulo, conducen a barbituratos de efecto intermedio.
- La presencia de un sustituyente fenilo conduce a barbituratos de efecto prolongado y con propiedades anticonvulsivas.
- La introducción de átomos de halógeno en alguno de los sustituyentes conduce a compuestos más potentes, mientras que la introducción de grupos polares ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, etc.) da lugar a la pérdida de actividad.

Por su naturaleza ácida, los derivados del ácido barbitúrico pueden formar sales con las bases. Generalmente se emplean las correspondientes sales sódicas, solubles en agua, lo que permite su administración en inyectables.

Los procesos metabólicos tienen lugar mayoritariamente en el hígado y dan lugar, por lo general, a metabolitos menos activos o inactivos. Ello es conse-

cuencia de la menor lipofilia de los metabolitos, lo que disminuye su concentración en el sistema nervioso central. Entre las reacciones metabólicas más frecuentes figuran las oxidaciones ω y $\omega-1$ de las cadenas laterales de la posición 5, la hidroxilación aromática (en fenilbarbituratos), la *N*-desalquilación y, en los tio-barbituratos, la desulfuración a los correspondientes barbituratos (Figura 15.23).

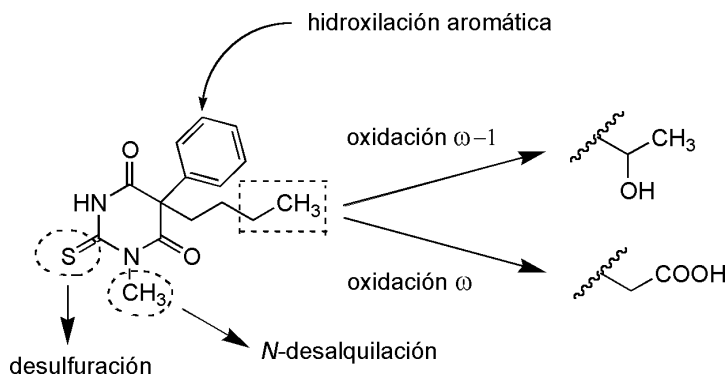


Figura 15.23. Metabolitos de los barbituratos.

15.4.2. Otros fármacos estructuralmente relacionados con los barbituratos

Las *hidantoínas*, las *oxazolidindionas* y las *succinimidas* están relacionadas estructuralmente con los barbituratos ya que derivan de estos por contracción del anillo y sustitución bioisostérica, tal y como se indica en la Figura 15.24.

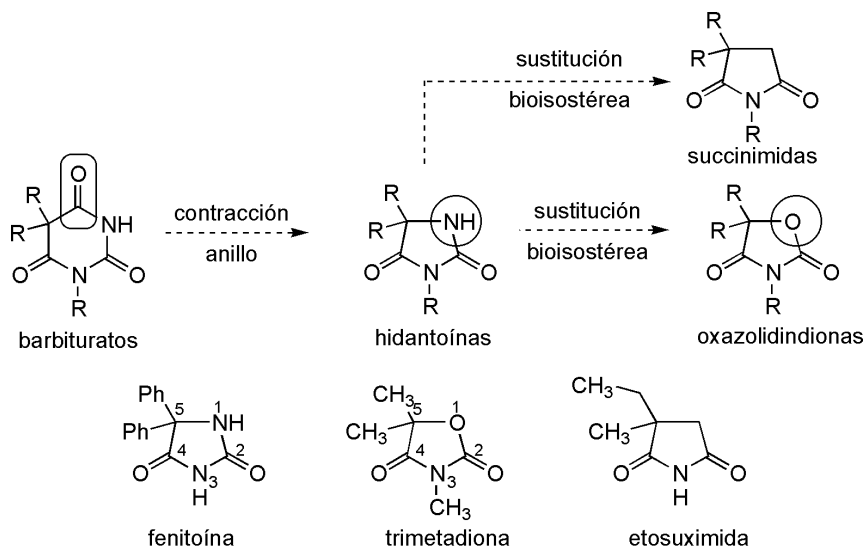
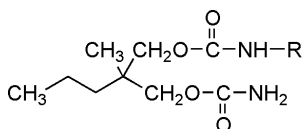


Figura 15.24. Fármacos estructuralmente relacionados con los barbituratos.

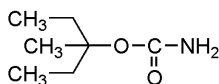
Aunque se emplean terapéuticamente como anticonvulsivos, su modo de acción es distinto del de los barbituratos, ya que actúan por antagonismo del ácido glutámico, neurotransmisor excitador a nivel central que da lugar a una despolarización por apertura de los canales de Na^+ y de Ca^{2+} .

Notas

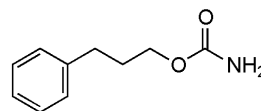
1. Un grupo de fármacos con actividad farmacológica similar, aunque actúan por un mecanismo distinto, es el constituido por ciertos alcoholes, glicoles y carbamatos derivados de los mismos, algunos de los cuales se indican en la Figura adjunta.



R = H : meprobamato
R = $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$: carisoprodol



emilcamato



fenprobamato

Fármacos moduladores de las encefalinas y de los receptores opioides

Los receptores opioides están implicados en la regulación de la sensación de dolor a nivel del sistema nervioso central. Este tipo de dolor se caracteriza por ser profundo y continuo, diferente del dolor agudo e intermitente que se combate de forma más eficaz con los analgésicos que inhiben el metabolismo del ácido araquidónico (Capítulo 22).

Los receptores opioides se conocen desde mediados de los años setenta como resultado del descubrimiento de una serie de péptidos endógenos, las *encefalinas*, capaces de reproducir una gran parte de los efectos de los opiáceos, analgésicos estructuralmente relacionados con el alcaloide *morfina*.

16.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA

La morfina (Figura 16.1) es el principio activo del opio, una droga constituida por los exudados de látex obtenidos de las cápsulas del *Papaver somniferum* y de otras especies relacionadas.

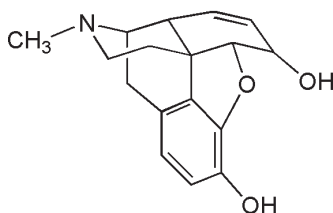


Figura 16.1. Morfina.

El opio es una mezcla compleja donde se encuentran al menos veinticinco alcaloides. Aunque la droga como tal se había utilizado desde tiempos remotos por sus propiedades terapéuticas, no fue hasta 1805 cuando Sertürner consiguió el aislamiento de la morfina, si bien hasta 1833 no se dispuso de un método industrial adecuado para su extracción a gran escala. Como es lógico, el uso del principio activo permitió una dosificación controlable y, en consecuencia, más segura terapéuticamente. Sin embargo, la estructura de la morfina continuó siendo un enigma durante varias décadas. En efecto, aunque se conocían los grupos funcionales presentes en la molécula, no fue hasta 1925 cuando Robert Robinson elucidó su estructura y aún hubo que esperar hasta 1952 para la primera síntesis total por Gates y Tschudi. A partir de este punto se cerró un capítulo importante en la historia de la morfina y, simultáneamente, se abrió otro, que todavía no puede considerarse cerrado, como es el diseño de análogos (llamados genéricamente opiáceos) carentes de los efectos secundarios indeseables de este tipo de compuestos, de entre los que la dependencia, la tolerancia y la adicción son los más peligrosos¹. La euforia y la excitación son efectos no terapéuticos también asociados al consumo de opiáceos, lo que ha dado lugar a su empleo como drogas de abuso. Entre los efectos a nivel periférico, la inhibición de la motilidad intestinal (constipación) es el efecto farmacológico más interesante de los opiáceos desde un punto de vista terapéutico, lo que justifica su empleo como antidiarreicos.

16.2. ANÁLOGOS SEMISINTÉTICOS DE LA MORFINA

Las primeras modificaciones realizadas sobre el esqueleto de la morfina consistieron en transformaciones funcionales simples que permitieron poner de manifiesto algunos aspectos fundamentales acerca de las relaciones estructura-actividad en esta familia de compuestos. En la Figura 16.2 se indican los grupos funcionales de la morfina sobre los que se han llevado a cabo principales modificaciones moleculares.

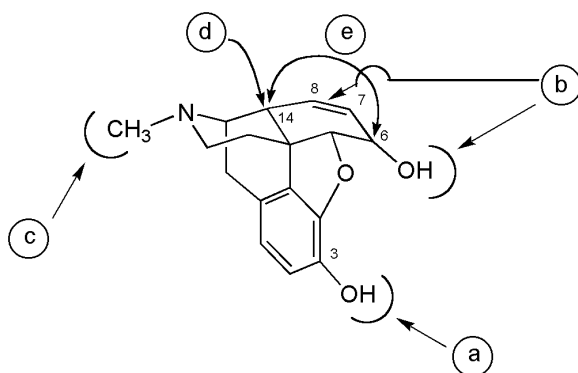


Figura 16.2. Modificaciones moleculares en la morfina.

a) *Grupo hidroxilo fenólico*: Es esencial para la actividad analgésica. Los análogos alquilados en el grupo hidroxilo carecen prácticamente de actividad. Así, por ejemplo, la *codeína* (Figura 16.3) es un alcaloide presente también en el opio que se emplea fundamentalmente por sus propiedades antitusivas. En realidad, si bien el efecto antitusivo no puede considerarse como un verdadero efecto opioide, ya que no remite con el empleo de antagonistas selectivos, todos los opiáceos presentan este efecto en mayor o menor medida. Sin embargo, aunque el interés de la codeína radica en su escasa capacidad para producir dependencia, puede conducir a la morfina por *O*-desalquilación metabólica. Este proceso tiene lugar en el hígado y cuestiona seriamente el empleo de la codeína por vía oral. Otros análogos de la codeína que encuentran aplicación como antitusivos son la *dihidrocodeína* y la *folcodina* (Figura 16.3), si bien tienden a ser desplazados por otros antitusivos más seguros como el *dextrometorfano* (un morfina, Apartado 16.3.1) o el *dimemorfano* (un benzomorfano, Apartado 16.3.2).

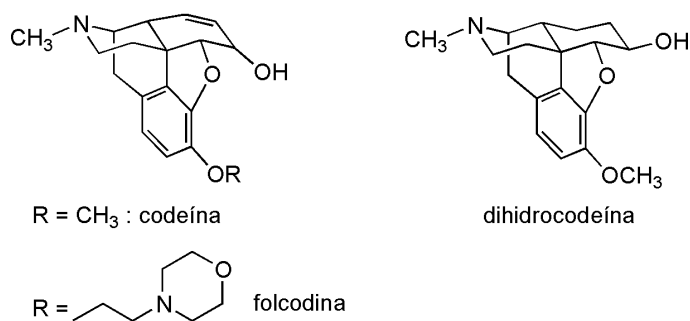


Figura 16.3. Antitusivos relacionados con la codeína.

Los derivados acilados son en realidad profármacos que revierten rápidamente a la forma hidroxílica libre por acción de las esterasas cerebrales. Debido a su mayor lipofilia, son capaces de atravesar en mayor extensión la barrera hematoencefálica, por lo que son analgésicos más potentes que la propia morfina. El derivado 3,6-diacetilado es la *heroína* (Figura 16.4), un potente analgésico ya en desuso y con efectos secundarios más intensos que los de la morfina; su consumo, sin embargo, se mantiene debido a su empleo pernicioso como droga de abuso.

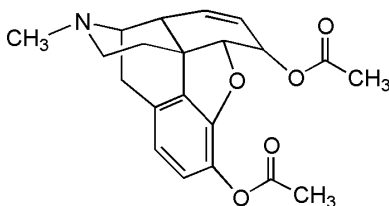


Figura 16.4. Heroína (diacetilmorfina).

b) *Grupo hidroxilo en C6 y doble enlace C7-C8*: No resultan esenciales para la actividad, si bien las modificaciones a nivel del grupo hidroxilo en C6 pueden influir sobre el comportamiento farmacocinético del compuesto resultante. Como se ha indicado en el apartado anterior, la acetilación de este grupo hidroxilo conduce a profármacos más lipófilos capaces de acumularse en mayor proporción en el sistema nervioso central. Por otra parte, tanto los análogos deshidroxilados como los resultantes de la reducción del doble enlace atraviesan en mayor medida la barrera hematoencefálica, por lo que suelen ser compuestos más potentes que la propia morfina, tanto en sus propiedades analgésicas como en sus efectos secundarios; en consecuencia, no aportan ventajas sustanciales respecto a los alcaloides naturales.

c) *Grupo N-metilo*: Aunque no es estrictamente imprescindible para la acción analgésica, contribuye a la lipofilia de la molécula y a su paso al sistema nervioso central. Una prueba indirecta de ello es que, en ensayos *in vivo*, tanto los correspondientes N-óxidos como los derivados N-desmetilados y las sales de amonio cuaternario son menos potentes que las correspondientes aminas terciarias. En estudios llevados a cabo por administración directa de dichos análogos sobre el sistema nervioso central, todos ellos resultaron equipotentes, lo que demuestra que se requiere la ionización del átomo de nitrógeno para la interacción con el receptor.

La sustitución del grupo N-metilo por otros grupos dio lugar a resultados interesantes (Figura 16.5). Así, en la serie homóloga metilo-butilo la actividad analgésica decae con la longitud del sustituyente, llegando a ser nula para el derivado N-butilado. Sin embargo, la actividad se recupera en los derivados de cadena más larga hasta alcanzar un máximo con el N-fenetilo, lo que parece indicar la presencia de una zona accesoria de naturaleza hidrófoba sobre la que se uniría la porción aromática del sustituyente².

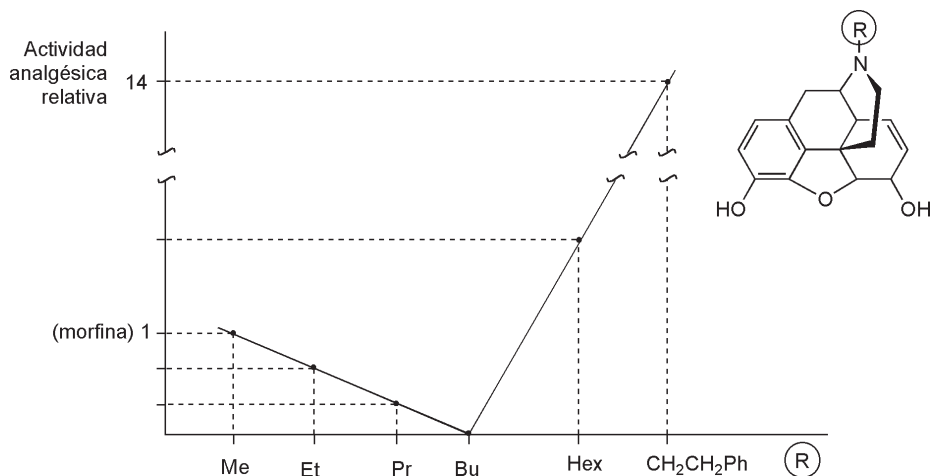


Figura 16.5. Efecto de la naturaleza del sustituyente en derivados de la morfina.

Por otra parte, la introducción de ciertos sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno permitió la modificación del espectro de acción de este tipo de compuestos. Entre los más significativos, mencionaremos los grupos *N*-alilo, *N*-ciclopropilmetilo y *N*-ciclobutilmetilo, cuya presencia conduce a *agonistas parciales* o a *antagonistas*, según los casos. La *nalorfina* y la *naloxona* (Figura 16.6) son dos ejemplos de ello.

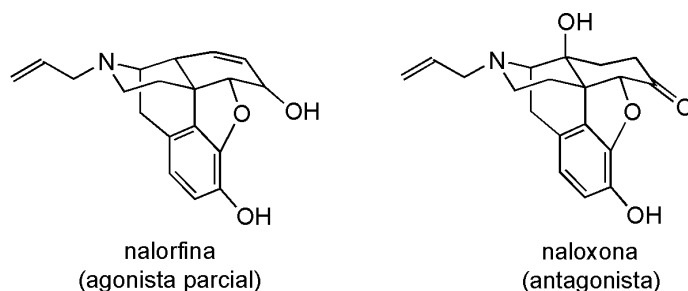


Figura 16.6. Análogos de la morfina con acción agonista parcial o antagonista.

Si bien desde el punto de vista de la analgesia el interés de estos compuestos puede parecer cuestionable³, su aplicación terapéutica más importante radica en su capacidad para bloquear los receptores de la morfina. Así, pueden utilizarse tanto como antídotos en los casos de intoxicación por sobredosis de opiáceos como para combatir los síntomas derivados del síndrome de abstinencia resultante de la retirada brusca del opiáceo.

d) *Grupo hidroxilo en C14*: En general, la introducción de un grupo hidroxilo en C14 conduce a un aumento de la actividad analgésica en comparación con el análogo deshidroxilado, como se observa en la *oximorfona* y en la *oxicodona* (Figura 16.7). Por otra parte, cuando esta modificación se combina con la introducción sobre el átomo de nitrógeno de un grupo alilo (véase apartado anterior) se refuerza el carácter antagonista, como en la *naloxona*.

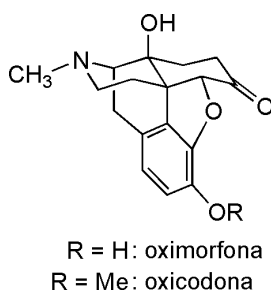


Figura 16.7. Análogos de la morfina sustituidos en C14.

e) *Ciclación entre las posiciones 6 y 14*: Un tipo de modificación empleado inicialmente en la búsqueda de analgésicos desprovistos de efectos secundarios indeseables fue la introducción de elementos de rigidez accesorios en la molécula de los alcaloides opiáceos. De este modo, al disminuir la flexibilidad conformacional, se pretendía disminuir la afinidad sobre otros receptores supuestamente asociados a la aparición de los efectos secundarios. Los llamados *analgésicos de Bentley* u *oripavinas* son el resultado de la formación de un ciclo adicional de seis carbonos entre las posiciones 6 y 14 del esqueleto de los opiáceos. En concreto, a partir de la *tebaína*, un alcaloide natural estructuralmente relacionado con los opiáceos aunque sin actividad analgésica, la reacción de Diels-Alder con la metil vinyl cetona conduce al esqueleto básico de las oripavinas, como se indica en la Figura 16.8.

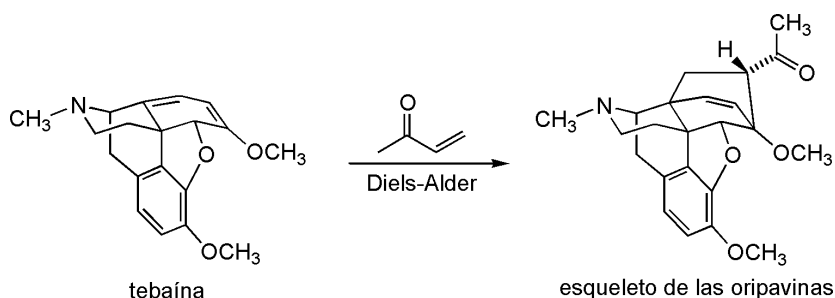


Figura 16.8. Reacción de Diels-Alder a partir de la tebaína.

La reacción de la cetona resultante con reactivos de Grignard⁴ permite la obtención de diversos análogos que, en general, resultan mucho más potentes que la morfina pero que carecen de la selectividad buscada inicialmente (Figura 16.9). En consecuencia, este tipo de analgésicos carece de utilidad terapéutica. A modo de curiosidad, mencionaremos que se emplean asociados a un neuroléptico, con la finalidad de inmovilizar grandes animales.

Entre los análogos de las oripavinas, únicamente los que presentan sustituyentes de tipo «agonista parcial o antagonista» sobre el átomo de nitrógeno han

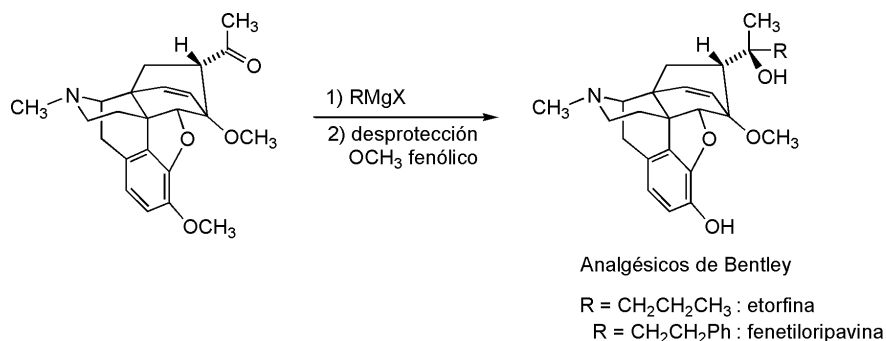


Figura 16.9. Obtención de analgésicos de Bentley.

resultado útiles terapéuticamente. En este contexto, la *buprenorfina* (Figura 16.10) es un agonista parcial que puede utilizarse como alternativa a la metadona en el tratamiento del síndrome de abstinencia.

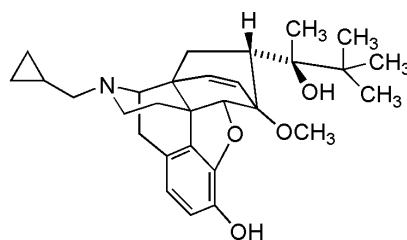


Figura 16.10. Buprenorfina: una oripavina con acción agonista parcial.

16.3. FARMACOMODULACIONES DISYUNTIVAS APLICADAS A LA ESTRUCTURA DE LA MORFINA

La simplificación del esqueleto de la morfina ha dado lugar a un gran número de análogos en los que, al igual que en las modificaciones comentadas en el apartado anterior, se ha pretendido desvincular los efectos analgésicos de los efectos secundarios terapéuticamente no deseables característicos de estos compuestos. Si bien el diseño de análogos más simples permite su obtención mediante síntesis total, no debemos olvidar la necesidad de disponer de compuestos enantioméricamente puros, bien mediante procesos enantioselectivos o por resolución de las mezclas de enantiómeros. En la Figura 16.11 se indican las familias estructurales resultantes de los procesos de farmacomodulación disyuntiva aplicadas a la morfina.

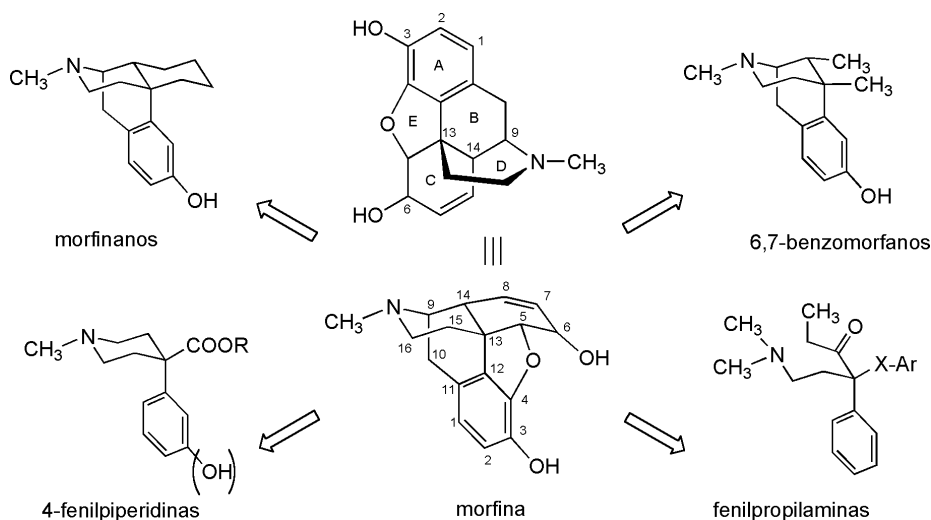


Figura 16.11. Farmacomodulaciones disyuntivas de la morfina.

16.3.1. Morfinanos

Son los compuestos resultantes de la eliminación del anillo E del esqueleto de la morfina. En general, suelen ser compuestos más potentes que la morfina, lo que indica que el anillo E no es imprescindible para la actividad. Las relaciones estructura-actividad más sobresalientes de la morfina también se manifiestan en los morfinanos. Así, el grupo hidroxilo fenólico es imprescindible, tanto los derivados de *N*-fenetilo como los resultantes de la introducción de un grupo hidroxilo en C14 dan lugar a analgésicos más potentes, mientras que los derivados de tipo *N*-alilo o *N*-cicloalquilmetilo conducen a agonistas parciales. En ningún caso se observa selectividad manifiesta frente a la acción analgésica (Figura 16.12).

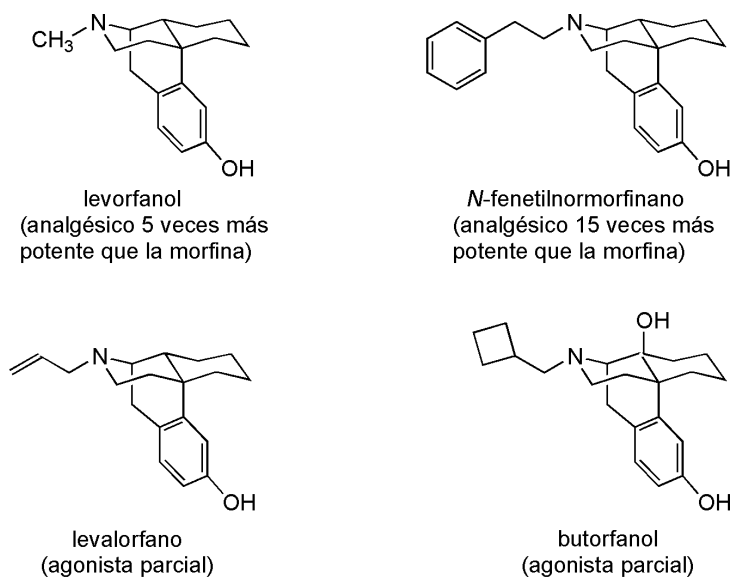
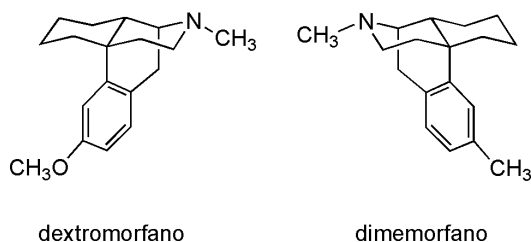


Figura 16.12. Analgésicos con estructura de morfinano.

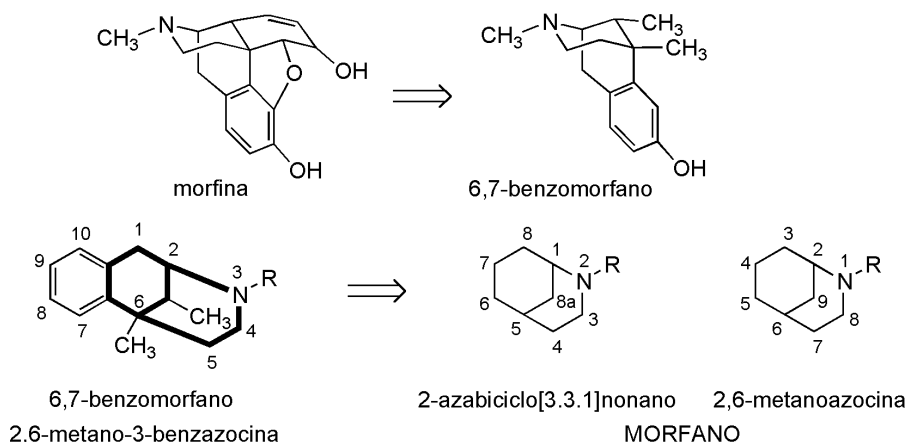
Por tratarse de compuestos procedentes de síntesis total, es posible tener acceso a las dos series enantioméricas. Como es previsible, los morfinanos configuracionalmente equivalentes a la morfina son los que presentan actividad analgésica. Por el contrario, de entre los de la serie enantiomérica, algunos de ellos se emplean terapéuticamente por sus propiedades antitusivas. Tal es el caso del *dextrometorfano*, el enantiómero del derivado *O*-metilado del levorfanol (Figura 16.13).

Algunos morfinanos se han diseñado por su utilidad como antitusivos; tal es el caso del *dimemorfanol*, un morfinano configuracionalmente relacionado con los analgésicos pero que carece de dicha propiedad por carecer del grupo hidroxilo fenólico (Figura 16.13).

**Figura 16.13.** Morfinanos antitusivos.

16.3.2. Benzomorfanos

Los benzomorfanos derivan del sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano o morfano, también llamado 2,6-metanoazocina. Estructuralmente, los benzomorfanos resultan de la condensación de un anillo bencénico sobre las posiciones 6 y 7 del núcleo del morfano, por lo que se trata de 6,7-benzomorfanos o, alternativamente, 2,6-metano-3-benzazocinas. Proceden de la eliminación de los anillos C y E de la morfina, si bien del primero de ellos se conservan los grupos metilo de las posiciones 5 y 8a, fundamentalmente por razones de índole sintética (Figura 16.14).

**Figura 16.14.** Estructura general de los benzomorfanos.

En general, los benzomorfanos conservan una elevada actividad analgésica y muestran menores efectos adversos (tolerancia y adicción) que la morfina. Las relaciones estructura-actividad en esta familia de compuestos guardan un estrecho paralelismo con las de la morfina. Así, la *metazocina* es un benzomorfanio equipotente con la morfina como analgésico, mientras que el derivado *N*-fenetilo (*fenazocina*) es unas cuatro veces más potente y no da lugar a dependencia y el *N*-3,3-dimetilalilo (*pentazocina*) es un agonista parcial (Figura 16.15).

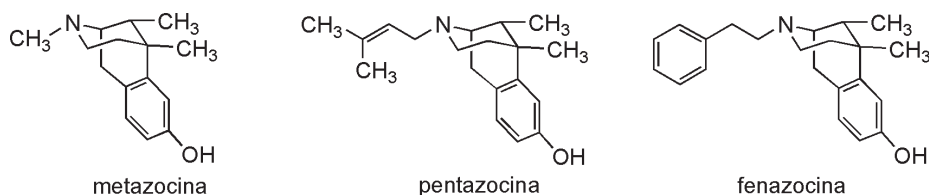


Figura 16.15. Algunos benzomorfanos representativos.

16.3.3. Fenilpiperidinas

Las fenilpiperidinas son análogos simplificados de la morfina, de la que se han eliminado los anillos B, C y E. Sin embargo, el desarrollo de analgésicos de esta familia no procede de una verdadera farmacomodulación disyuntiva de la morfina, sino de la observación de los efectos analgésicos en los compuestos resultantes de las modificaciones moleculares de la cocaína llevadas a cabo inicialmente en la búsqueda de antiespasmódicos.

La *petidina* (Figura 16.16) es un analgésico de potencia comparable a la de la morfina, si bien también presenta gran parte de sus efectos secundarios. Los ésteres invertidos, acompañados de un sustituyente metilo en posición 3 del sistema de piperidina, constituyen las α y β -*prodinas*, analgésicos muy utilizados en su tiempo pero que han ido cayendo paulatinamente en desuso como consecuencia de sus efectos secundarios adversos. Por otra parte, los análogos resultantes de la contracción o la expansión del anillo de piperidina han dado lugar a analgésicos de potencia comparable a la de la petidina (Figura 16.16).

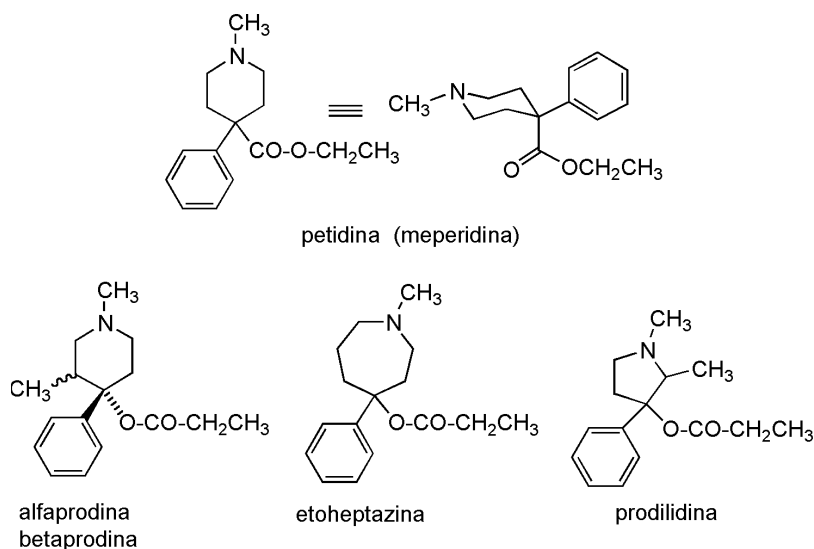


Figura 16.16. Análogos de la petidina.

Es interesante destacar que las relaciones estructura-actividad en el grupo de la petidina siguen unas pautas diferentes de las que cabría esperar con relación a la morfina. Así, el cambio del grupo *N*-metilo por *N*-alilo o *N*-ciclopropilmetilo no da lugar a antagonismo, mientras que los análogos que presentan un grupo hidroxilo fenólico son sensiblemente menos potentes que la molécula original. Ello hace pensar que la petidina y sus análogos interactúan con el receptor opioide de forma distinta a como lo hace la morfina, lo que se traduce en las diferencias observadas. Curiosamente, en la *cetobemidona* (Figura 16.17), un análogo estructural de la petidina, se observan de nuevo las relaciones estructura-actividad propias de los derivados de la morfina. En efecto, los derivados de tipo *N*-alilo muestran carácter antagonista, mientras que la supresión del grupo hidroxilo fenólico comporta una disminución importante del carácter analgésico del compuesto resultante. En el Apartado 16.4.3 se intentarán racionalizar estas observaciones, aparentemente contradictorias.

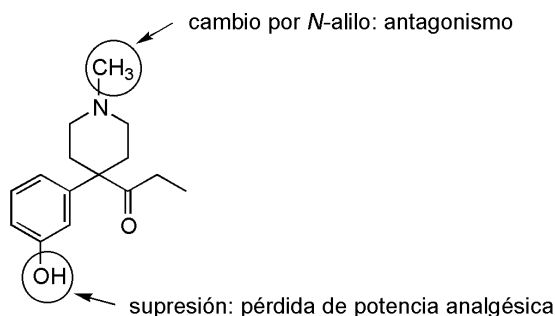


Figura 16.17. Relaciones estructura-actividad en la cetobemidona.

La farmacomodulación de las 4-fenilpiperidinas permitió el descubrimiento del *fentanilo* y de diversos análogos estructurales del mismo, algunos de los cuales se indican en la Figura 16.18.⁵

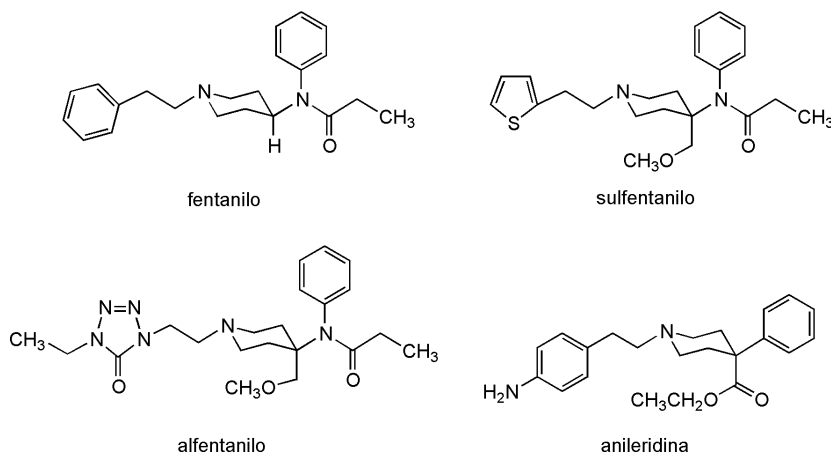


Figura 16.18. Farmacomodulación de las 4-fenilpiperidinas.

Tanto el *fentanilo* como el *sulfentanilo* son fármacos más potentes que la morfina y más seguros terapéuticamente, ya que las dosis requeridas para alcanzar los efectos analgésicos son muy inferiores a las necesarias para provocar depresión respiratoria.

16.3.4. Fenilpropilaminas

La búsqueda de antiespasmódicos potenciales estructuralmente relacionados con las piperidinas, condujo a una serie de análogos de cadena abierta derivados de fenilpropilaminas, de entre los que la *metadona* (Figura 16.19) se caracterizó como uno de los compuestos más interesantes por sus propiedades analgésicas. Sin embargo, la metadona conserva gran parte de los efectos adversos de la morfina, aunque con menor intensidad, por lo que se suele utilizar en el tratamiento de los síntomas del síndrome de abstinencia en adictos a los opiáceos.

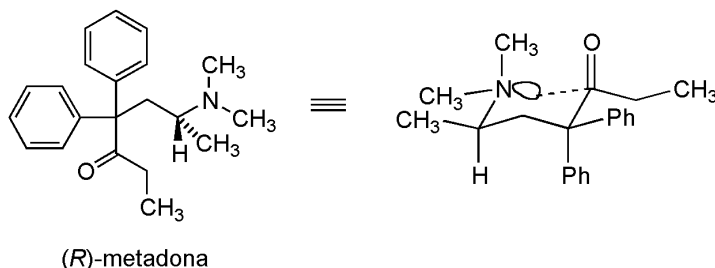


Figura 16.19. Analogía conformacional de la metadona con los derivados de la fenilpiperidina.

Desde un punto de vista estructural, es interesante destacar que la conformación más estable de la metadona es una de tipo plegado, estabilizada por interacciones dipolares entre los grupos amino y carbonilo. Esta conformación pone de manifiesto la similitud de la metadona con los derivados piperidínicos indicados en el apartado anterior.

La metadona presenta un centro estereogénico, siendo el eutómero el isómero *R*. Los estudios de metabolismo indican que la *N*-desalquilación seguida de ciclación y reducción a un derivado pirrolidínico constituye la principal vía de inactivación de la metadona (Figura 16.20). Por otra parte, los metabolitos resultantes de la reducción del grupo carbonilo, los *metadoles*, así como los metabolitos de reducción y *N*-desalquilación, los *normetadoles* (Figura 16.20) parecen ser los responsables de la mayor parte de los efectos analgésicos de la metadona.

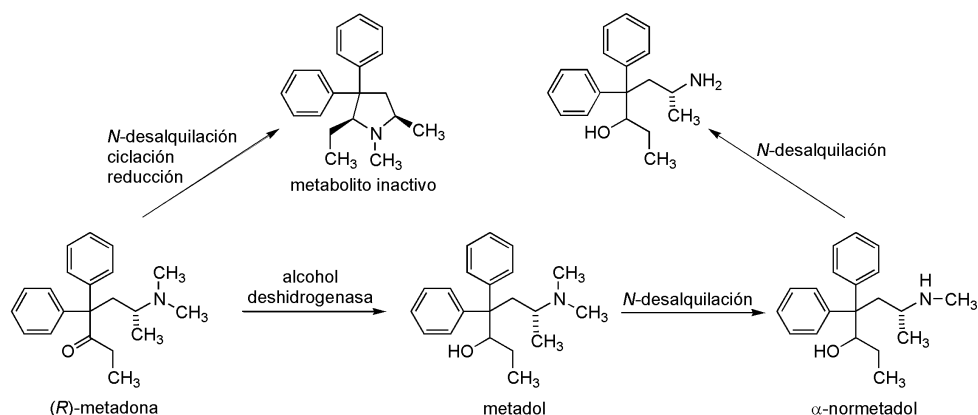


Figura 16.20. Metabolismo de la metadona.

Aunque se han sintetizado muchos análogos de la metadona, ninguno de ellos ha representado una mejora significativa respecto al prototipo. En la Figura 16.21 se indican algunos de los más representativos.

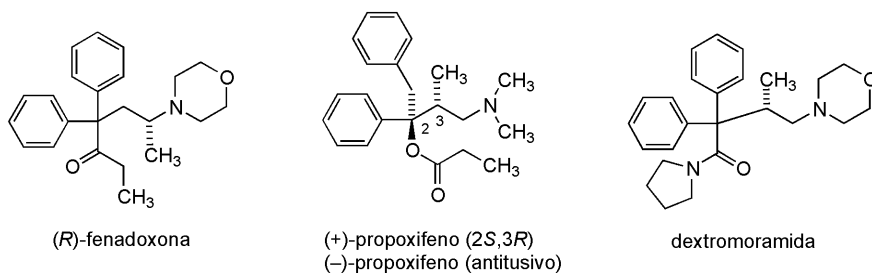


Figura 16.21. Análogos de la metadona.

De los compuestos resultantes de la simplificación molecular de la morfina puede deducirse el *farmacóforo* representado en la Figura 16.22, en el que se observa:

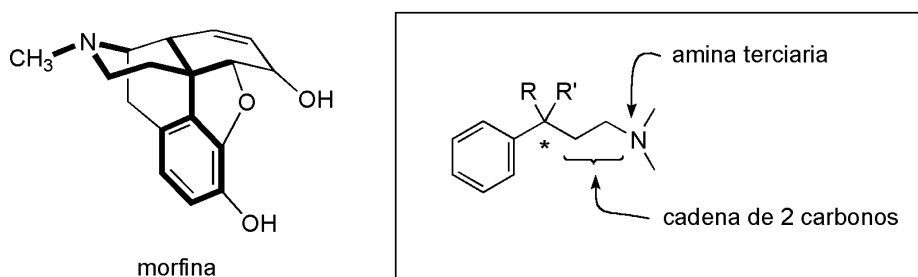


Figura 16.22. Farmacóforo de los analgésicos opioides.

- Un sistema aromático unido a átomo de carbono cuaternario con una configuración equivalente a la configuración *S* del carbono cuaternario de la morfina.
- Un átomo de nitrógeno básico con una cadena de dos átomos de carbono que lo separa del centro cuaternario.

16.4. ENCEFALINAS Y ENDORFINAS

Aunque, desde su aislamiento, la morfina se ha considerado el prototipo de los analgésicos centrales, la búsqueda de compuestos endógenos capaces de actuar de forma semejante a la morfina, aunque sin sus efectos secundarios, ha representado uno de los temas de investigación más activos durante muchas décadas. Fruto de esos esfuerzos, fue el descubrimiento de las *encefalinas* como «opíaceos endógenos» a mediados de los años setenta y, posteriormente, de sus receptores específicos, lo que permitió aclarar algunos aspectos no demasiado bien comprendidos de las relaciones estructura-actividad en este campo.

Las primeras encefalinas que se descubrieron fueron los pentapéptidos *Met-enkefalina* y *Leu-enkefalina* (Figura 16.23).

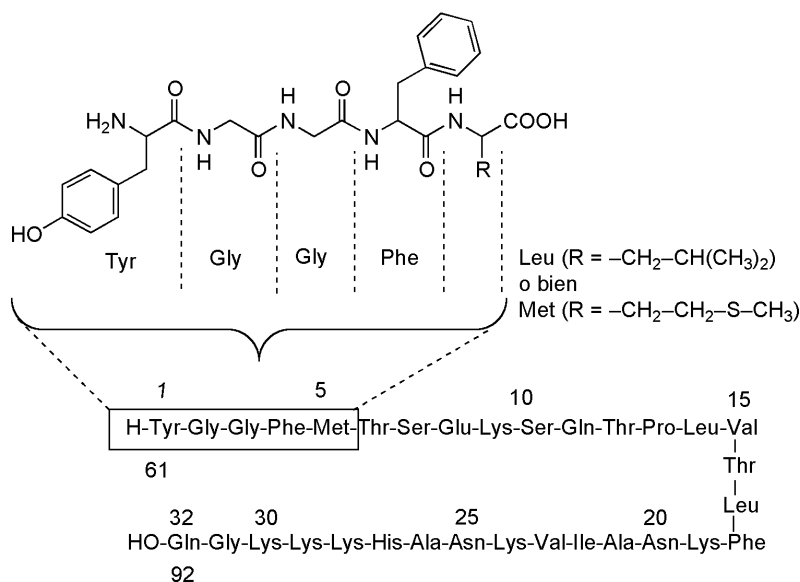


Figura 16.23. Encefalinas y su relación estructural con la β -endorfina.

Ambas encefalinas proceden de la β -endorfina, polipéptido de 32 aminoácidos que corresponde al fragmento 61-92 de la hormona pituitaria β -lipotropina (Figura 16.23). Posteriormente se descubrieron otras endorfinas con longitudes de cadena variables entre 7 y 16 aminoácidos que constituyen las

dinorfinas y las *neoenkefinas*. La liberación de endorfinas y enkefalinas y su interacción con receptores específicos del sistema nervioso central constituye el modo de acción más importante para la regulación del umbral del dolor. Desde un punto de vista bioquímico, el mecanismo de acción de las enkefalinas y endorfinas depende del tipo de receptor sobre el que actúan (Apartado 16.4.2). Por último, indicaremos que parece comprobada la relación entre la analgesia inducida en la acupuntura y la liberación de endorfinas en ciertas zonas del sistema nervioso central.

Los estudios de relaciones estructura-actividad en el campo de las enkefalinas indican la importancia del resto de tirosina terminal que se halla presente en todos los opiodes endógenos conocidos. Por otra parte, la vida media de las enkefalinas es muy corta debido a la elevada velocidad de hidrólisis por parte de determinadas proteasas selectivas (Figura 16.24).

16.4.1. Inhibidores de la degradación metabólica de las enkefalinas

Aunque la síntesis de análogos de las enkefalinas dotados de mayor estabilidad metabólica y susceptibles de administración por vía oral sigue siendo uno

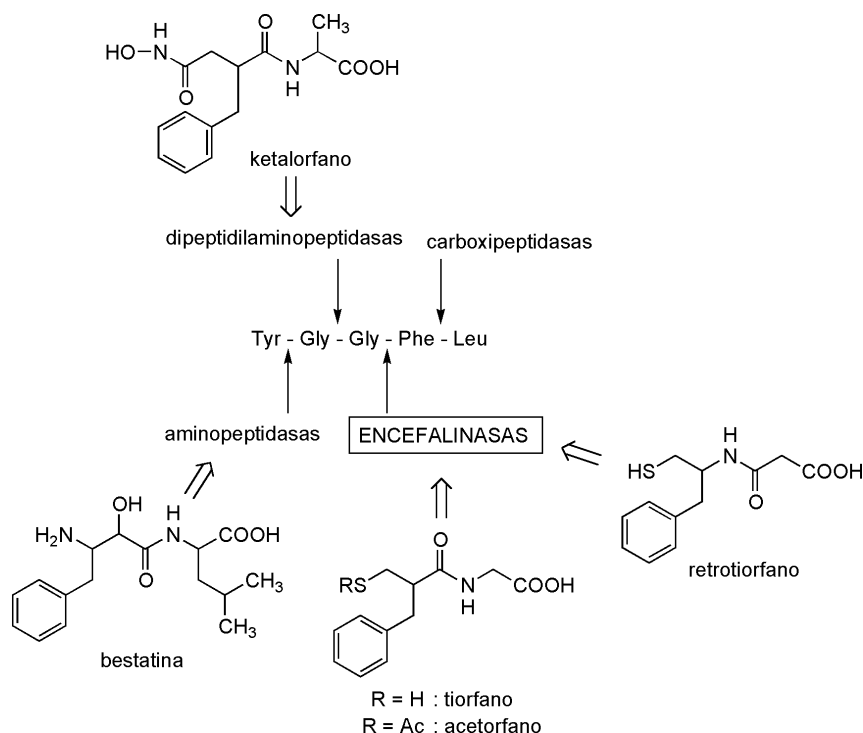


Figura 16.24. Enzimas proteolíticas de las enkefalinas y algunos de sus inhibidores.

de los objetivos más atractivos en el diseño de fármacos relacionados con los receptores opioides, no se han conseguido hasta la fecha resultados positivos en este sentido. No obstante, se han diseñado algunos inhibidores de las enzimas proteolíticas responsables de la degradación metabólica de las encefalinas (Figura 16.24). Entre ellos, destacan el *ketalorfan* (inhibidor de dipeptidilaminopeptidasas), la *bestatina* (inhibidor de aminopeptidasas), el *tiorfan*, el *acetorfan* y el *retrotiorfan* (inhibidores de encefalinasas). Todos ellos se han diseñado a partir de los conocimientos adquiridos en el desarrollo de otros inhibidores de metaloproteasas (Capítulo 23). Así, a excepción de la bestatina, todos ellos son derivados de tioles o del ácido hidroxámico dada su reactividad frente al catión Zn^{2+} presente en el centro activo de las proteasas. Aunque todavía ninguno de estos compuestos se emplea terapéuticamente, los inhibidores de las encefalinasas parecen los candidatos más adecuados para el desarrollo de los que podrían considerarse «analgésicos indirectos».

16.4.2. Receptores opioides

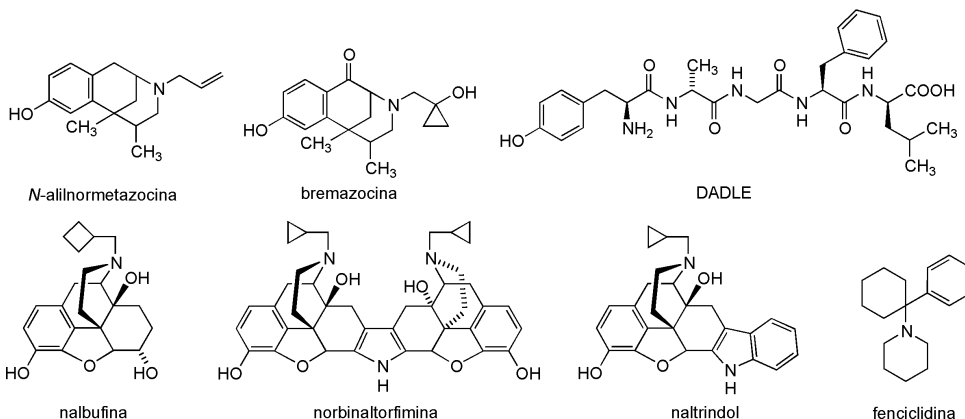
Casi simultáneamente al descubrimiento de las encefalinas, se describieron y caracterizaron una serie de receptores opioides a partir del descubrimiento de ciertos agonistas y antagonistas selectivos. En la actualidad se han caracterizado cuatro tipos de receptores opioides, denominados μ (mu), κ (kappa), σ (sigma) y δ (delta), si bien algunos de ellos se han dividido en diferentes subtipos. En líneas generales, las características de cada uno de los distintos receptores se indican en la Tabla 16.1.

Los receptores μ se caracterizan por su afinidad por la morfina, así como por ser antagonizables por la naloxona. Su estimulación da lugar a analgesia y a la mayoría de efectos secundarios asociados a los opiáceos (euforia, tolerancia, dependencia física, etc.). Se trata de receptores ligados a proteína G que dan lugar a la inhibición de una adenilciclasa. Ello produce un aumento de los niveles de K^+ intracelular que conduce a una hiperpolarización de la membrana postsináptica, que resulta así menos excitable. En este mecanismo radica la base bioquímica de la analgesia. Más recientemente, se han subdividido los receptores μ en dos subtipos, denominados μ_1 y μ_2 . Parece ser que los receptores μ_1 están asociados a la analgesia, mientras que los μ_2 estarían relacionados con la depresión respiratoria. La mayor parte de los alcaloides relacionados con la morfina y sus análogos sintéticos son selectivos frente a estos receptores. En consecuencia, el diseño de agonistas μ_1 selectivos debería conducir a analgésicos más seguros.

Los receptores κ son también receptores asociados a proteína G cuyos efectos están ligados a los *canales de calcio* (Ca^{2+}). La estimulación de estos receptores conduce a un *cierre* de los canales para este ion, con una menor excitabilidad de la membrana postsináptica, que se traduce en un efecto analgésico.

Tabla 16.1. Características de los receptores opioides.

Receptor	Ligando natural	Agonista	Antagonista	Efectos
μ	encefalinas β -endorfina	morfina sulfentalino	naloxona	analgesia/euforia/tolerancia dependencia física/ depresión respiratoria
κ	β -endorfina dinorfinas	bremazocina nalbufina	norbinaltorfimina	analgesia/sedación disforia/miosis
δ	encefalinas β -endorfina	DADLE morfina	naltrindol	analgesia/ depresión respiratoria
σ	—	<i>N</i> -alilnormetazocina	—	alucinaciones



Es interesante destacar que la respuesta analgésica derivada de la estimulación de este receptor no está acompañada de efectos adictivos ni de depresión respiratoria. En consecuencia, gran parte de los esfuerzos orientados hacia la búsqueda de nuevos analgésicos se han centrado en el diseño de agonistas κ selectivos. Sin embargo, los efectos sedantes asociados a la estimulación de este receptor son demasiado fuertes como para que los compuestos selectivos de que se dispone puedan utilizarse con fines terapéuticos. No obstante, la existencia de tres subtipos de receptores κ (κ_1 , κ_2 y κ_3) permite albergar un cierto optimismo en cuanto a la posibilidad de encontrar un compuesto selectivo desprovisto de efectos adversos.

Los receptores δ son los que muestran mayor afinidad por las encefalinas, aunque la morfina también presenta una cierta afinidad por dichos receptores. Desde un punto de vista bioquímico, la estimulación de los receptores δ está asociada a la *inhibición de la producción de AMP_c* a través de una proteína G ligada a una adenilciclase. Se ha sugerido que la dependencia ocasionada por los opiáceos está relacionada con este proceso, de modo que se originan mecanismos compensatorios encaminados a paliar la deficiencia del mensajero secundario. Una supresión brusca del opiáceo daría lugar a un aumento súbito de los niveles de AMP_c y a la aparición del síndrome de abstinencia.

Por último, los receptores σ , aunque no están relacionados con la analgesia, pueden resultar activados por ciertos opiáceos, como la nalorfina o la *N*-alil-normetazocina, dando lugar a efectos alucinógenos (psicomiméticos). Ciertas drogas de abuso («drogas de diseño»), como la fenciclidina (Tabla 16.1), muestran una elevada afinidad por este receptor.

16.4.3. Correlación estructural entre las encefalinas y los opiáceos

La unión de las endorfinas y los opiáceos a los mismos tipos de receptores invita a la búsqueda de analogías estructurales entre ambas familias de compuestos. En efecto, de la comparación de las estructuras de la morfina (un agonista μ) y las encefalinas se ponen de manifiesto ciertos fragmentos comunes (Figura 16.25).

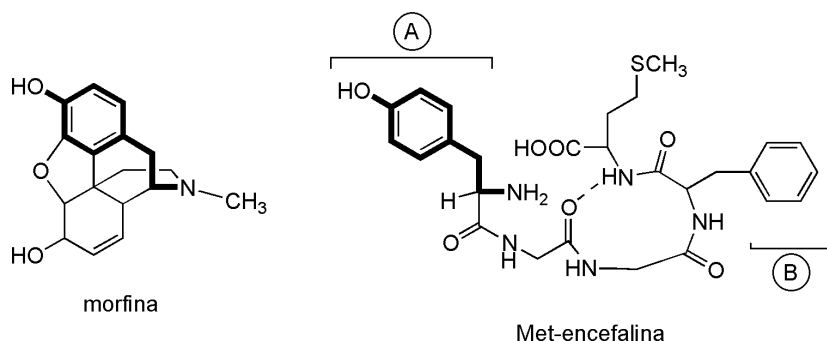


Figura 16.25. Relación estructural entre la morfina y la Met-enkefalina,

De acuerdo con la hipótesis más ampliamente aceptada en la actualidad, la morfina y gran parte de sus análogos ocuparían la zona del receptor μ correspondiente a la interacción del resto de tirosina de las encefalinas (zona A, Figura 16.25). En consecuencia, el grupo hidroxilo sobre el anillo aromático de los opiáceos resultaría esencial para la actividad analgésica, como se observa experimentalmente. Por otra parte, el descubrimiento de las encefalinas permitió racionalizar las anomalías observadas en las relaciones estructura-actividad en la petidina y analgésicos relacionados. Así, en este grupo de analgésicos cabe suponer que la interacción con el receptor tiene lugar en las proximidades de la zona ocupada por el resto de fenilalanina de las encefalinas (zona B, Figura 16.25). Ello explicaría la disminución de actividad analgésica observada tras la introducción de un grupo hidroxilo sobre el anillo aromático en este tipo de compuestos. Por último, el aumento de potencia resultante de la introducción de un grupo fenetilo sobre el átomo de nitrógeno en la morfina y opiáceos relacionados sería consecuencia de la ocupación simultánea de ambas zonas aromáticas, con el consiguiente aumento de afinidad sobre el receptor.

Como se indicó en el Apartado 16.2, la introducción de ciertos sustituyentes (fundamentalmente alilo, ciclopropilmetilo y ciclopropilbutilo) sobre el átomo de nitrógeno en los opiáceos semisintéticos y en la mayor parte de los análogos resultantes de farmacomodulación disyuntiva conduce a compuestos con marcado carácter agonista parcial o antagonista sobre el receptor μ . Aunque existen diversas teorías que intentan explicar este fenómeno, una de las más aceptadas es la basada en la existencia de una zona accesoria sobre la que interaccionarían dichos sustituyentes para dar lugar a un cambio conformacional «no productivo» en el receptor opioide. La extensión con que dicha zona accesoria resulta ocupada dependerá, asimismo, del equilibrio conformacional de la molécula del opiáceo. Así, en los *antagonistas* como la naloxona, se postula que el sustituyente alilo adopta una disposición ecuatorial prácticamente exclusiva debido a la presencia del grupo hidroxilo en C14 que da lugar, por impedimento estérico, a una conformación axial de elevada energía (Figura 16.26).

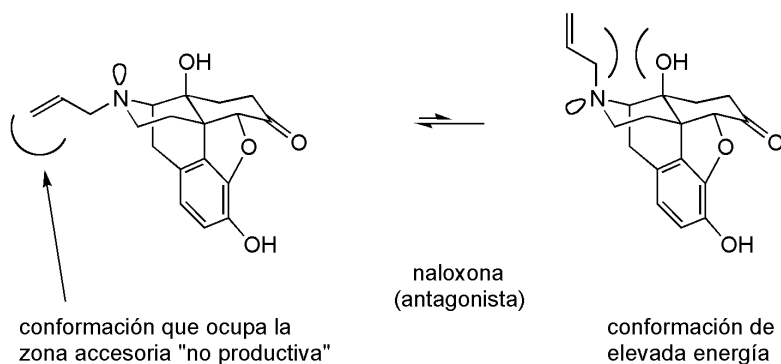


Figura 16.26. Equilibrio conformacional en la naloxona.

En los *agonistas parciales*, por el contrario, sería posible un equilibrio conformacional en el que tan sólo una fracción molar de las moléculas adoptaría una conformación de tipo «no productivo». En la Figura 16.27 se ilustra dicho equilibrio para la nalorfina.

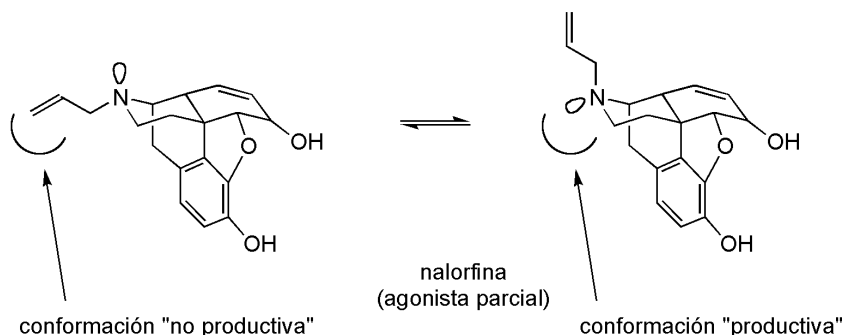


Figura 16.27. Equilibrio conformacional en la nalorfina.

16.5. PERSPECTIVAS DE FUTURO EN EL DISEÑO DE ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

A pesar de los esfuerzos en la búsqueda de analgésicos opiáceos desprovistos de los efectos secundarios característicos de este tipo de compuestos, todavía no se ha logrado el analgésico ideal. Sin embargo, el conocimiento de los distintos subtipos de receptores y las propiedades farmacológicas derivadas de su estimulación ha permitido, no obstante, orientar el diseño de nuevos analgésicos de una forma más racional. Algunas de las aproximaciones más modernas en este campo son las siguientes:

a) *Agonistas κ selectivos*: Es de esperar que este tipo de compuestos presenten menores efectos secundarios que los agonistas μ clásicos. Aunque hasta el presente se han obtenido algunos compuestos con elevada selectividad κ , parece existir una estrecha relación entre estos receptores y los receptores μ y δ (Figura 16.28).

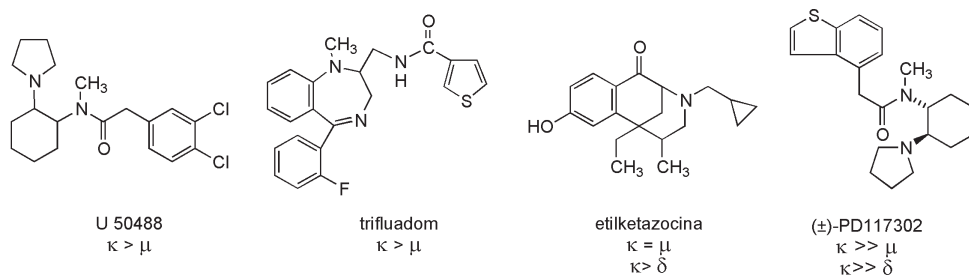


Figura 16.28. Agonistas κ selectivos.

b) *Agonistas selectivos sobre los receptores μ_1* . Como se ha indicado anteriormente, los receptores μ_1 son los responsables de la analgesia, mientras que los μ_2 están asociados fundamentalmente a los efectos secundarios de los opiáceos. Aunque todavía se está lejos de un fármaco eficaz, se conocen algunos compuestos selectivos que ofrecen un panorama alentador (Figura 16.29).

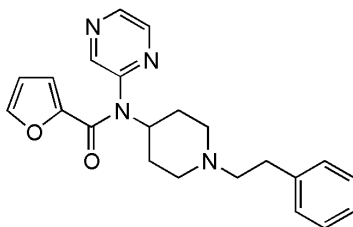


Figura 16.29. Agonista μ_1 selectivo en fase experimental.

c) *Modulación de la analgesia a través de mecanismos no ligados a los opiáceos*: Una aproximación diferente para el control de la analgesia a nivel bioquímico consiste en la regulación de los mecanismos implicados en la ge-

neración del impulso nervioso asociado al dolor. De este modo, el diseño de antagonistas selectivos de estos procesos podría conducir a nuevos analgésicos presumiblemente desprovistos de los efectos secundarios asociados a los opiáceos. En este sentido, se sabe que el GABA (Capítulo 15), participa en la regulación de las neuronas encefalinérgicas implicadas en la percepción del dolor, mientras que el undecapéptido sustancia **P** es un neurotransmisor excitador que interviene en la generación del impulso nervioso asociado a la sensación de dolor. Ambos compuestos endógenos constituyen dianas bioquímicas sobre las que diseñar nuevos analgésicos más seguros y selectivos.

16.6. AGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES PERIFÉRICOS

Como ya se indicó en el Apartado 16.1, los opiáceos dan lugar a una inhibición de la musculatura lisa periférica, en especial la motilidad y el tono gastrointestinal (constipación espástica). Por esta razón, uno de los usos terapéuticos que se derivan del empleo de opiáceos *selectivos a nivel periférico* es el de *antidiarreicos*. La *loperamida* y el *difenoxilato* (Figura 16.30) son dos de los opiáceos más representativos de este grupo.

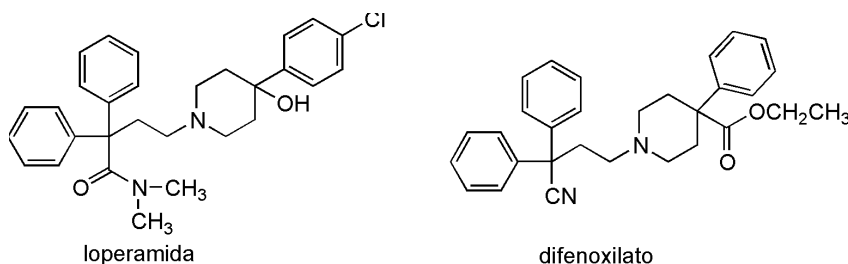


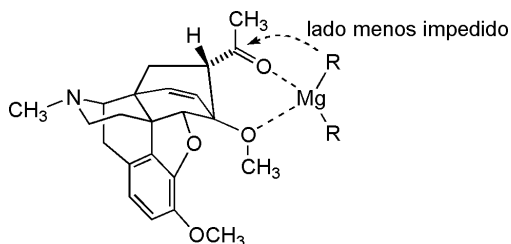
Figura 16.30. Opiáceos selectivos de los receptores periféricos.

El modo de acción de estos fármacos se basa en su carácter agonista μ periférico y en su escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica.

Notas

1. La dependencia es la necesidad compulsiva al consumo de una determinada sustancia, bien sea por razones físicas o psíquicas. Suele ponerse de manifiesto al cesar la administración de dicha sustancia, pudiendo acarrear trastornos físicos que derivan en un síndrome de abstinencia. La *tolerancia* es el fenómeno por el que se requieren dosis cada vez mayores de un determinado fármaco para conseguir un efecto terapéutico equivalente. La *adicción* se correlaciona con una pauta de comportamiento más que como un trastorno fisiológico. Aunque existen muchas situaciones cotidianas en las que se manifiesta este fenómeno, que no es intrínsecamente peligroso, la situación es diametralmente opuesta cuando se trata de sustancias que pueden dar lugar a alguna de las alteraciones indicadas anteriormente.

2. Estos resultados pudieron racionalizarse adecuadamente tras el descubrimiento de las endorfinas y de sus receptores específicos, como se discutirá en el Apartado 16.4.2.
3. La nalorfina no es útil como analgésico por producir efectos alucinógenos, mientras que la naloxona carece de acción analgésica propia.
4. Es interesante destacar que esta reacción es estereoselectiva, obteniéndose tan sólo uno de los posibles diastereómeros. Este resultado puede explicarse como resultado de la coordinación del átomo de magnesio con los grupos metoxilo y carbonilo del aducto de partida, como se indica en la figura adjunta.



5. Las butirofenonas neurolépticas (Capítulo 12) proceden igualmente de la farmacomodulación de las 4-fenilpiperidinas.

Fármacos que actúan sobre los canales iónicos

Los canales iónicos son proteínas de membrana constituyentes de poros que proporcionan a la célula una permeabilidad selectiva frente a diversos iones. En el Capítulo 4 ya se indicó el mecanismo general de transmisión por el que un ligando endógeno es capaz de activar la apertura o el cierre de un canal iónico. Este tipo de canales constituyen los llamados *canales iónicos dependientes de un ligando*; son ejemplos de ello los receptores nicotínicos de la acetilcolina (Capítulo 10) o los receptores del GABA ligados a un canal de cloruro (Capítulo 15).

En este capítulo, consideraremos algunas familias de fármacos cuyo modo de acción consiste en la modulación de ciertos canales iónicos que, a diferencia de los considerados hasta ahora, no están regulados por ligandos específicos sino por diferencias de potencial; es decir, la llegada de un impulso nervioso (cambio en el potencial de membrana) es capaz de regular la apertura o el cierre de un canal iónico. Estos canales reciben el nombre genérico de *canales dependientes de potencial* y, en general, dan lugar a cambios en el potencial de membrana más rápidos que los originados mediante la activación de los canales iónicos dependientes de un ligando.

17.1. CANALES DE SODIO DEPENDIENTES DE POTENCIAL

Los canales de sodio dependientes de potencial están constituidos por glicoproteínas de membrana que regulan la permeabilidad de la célula frente a los iones sodio. Parece comprobado que, en el estado de reposo, los canales de sodio permanecen cerrados e impermeables al paso de iones, mientras que la llegada de un impulso nervioso provoca su apertura y el flujo de iones sodio al in-

terior de la célula. Este proceso, en conjunción con el flujo de iones potasio y cloruro a través de canales específicos, constituye la base bioquímica del potencial de acción y de la transmisión del impulso nervioso a través del axón de la fibra nerviosa.

La estructura y el funcionamiento del canal de sodio fueron dilucidados hacia mediados de los años ochenta por Noda y Catterall. Como se indica en la Figura 17.1, podemos distinguir un «filtro» en la parte externa y dos «puertas» o zonas de control, una en la zona media del canal («puerta M») y otra en la zona interna («puerta H» o de inactivación).

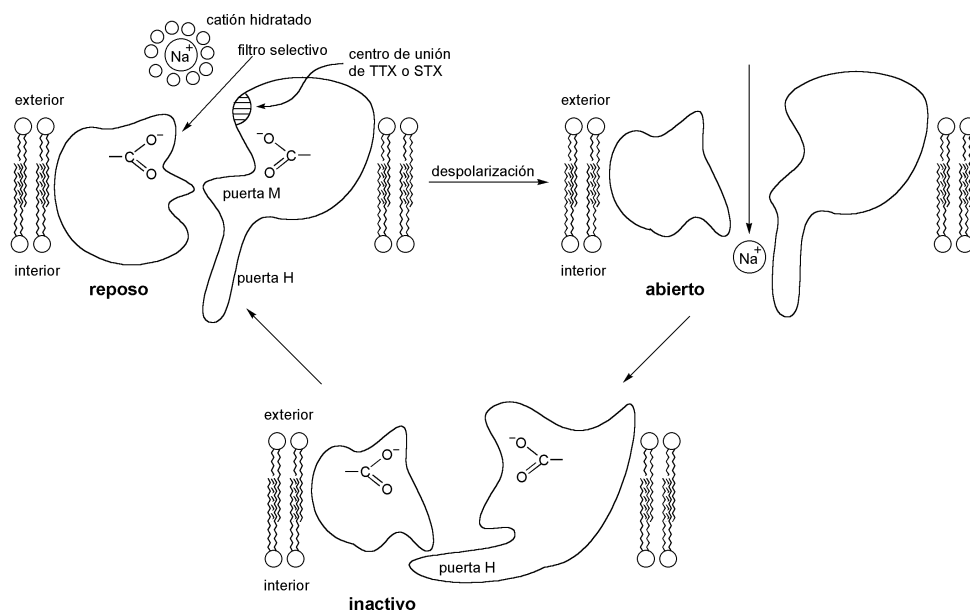


Figura 17.1. Esquema del funcionamiento del canal de sodio.

El filtro consiste en un poro, de diámetro ligeramente superior al del catión desolvatado, constituido por una zona interna rica en restos de aminoácidos fuertemente ionizados con carga negativa. Su función es disminuir la energía libre requerida para el proceso de desolvatación del catión, condición indispensable para el paso del ion a través del canal. El alineamiento de cargas negativas a lo largo del filtro permite la fácil desolvatación del catión que queda así estabilizado en su paso a través de esta zona altamente selectiva.

En el estado de reposo, la puerta M está cerrada y la H abierta. Tras la llegada de un impulso nervioso (despolarización) ambas puertas se abren y tiene lugar el paso de iones Na^+ a través del canal. El proceso de repolarización se inicia con el cierre de la puerta H, lo que conduce al estado inactivado del canal, para volver de nuevo a la situación de reposo.

Aunque en condiciones fisiológicas la apertura y el cierre del canal están regulados por cambios del potencial de membrana, se conocen algunos compuestos capaces de dar lugar al bloqueo del canal. Tal es el caso de las neurotoxinas *tetrodotoxina* (TTX) y *saxitoxina* (STX) (Figura 17.2).

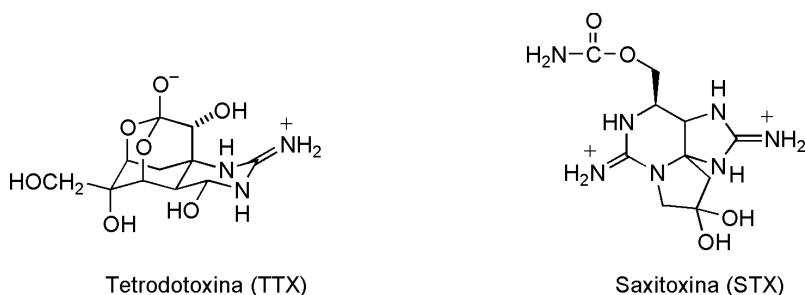


Figura 17.2. Bloqueadores de los canales de sodio.

La tetrodotoxina se encuentra en ciertas especies de peces originarias de Asia y suele dar lugar a intoxicaciones alimentarias; la saxitoxina es producida por ciertas algas constituyentes del fitoplancton marino. En determinadas condiciones ambientales pueden multiplicarse de forma anormalmente elevada, siendo las responsables de las «mareas rojas». El consumo de estas algas por los moluscos, la acumulación en estos y su posterior consumo por el hombre puede acarrear graves intoxicaciones, en ocasiones de consecuencias fatales. Tanto la TTX como la STX dan lugar al bloqueo del canal por interacción de los restos fuertemente catiónicos de guanidinio con una zona complementaria en la parte externa del canal (Figura 17.1).

17.1.1. Anestésicos locales

Los anestésicos locales son compuestos que disminuyen la excitabilidad de las células como resultado del bloqueo de los canales de sodio dependientes de potencial.

Desde un punto de vista estructural, estos fármacos tienen su origen en el alcaloide *cocaína*, derivado del tropano relativamente sensible a la hidrólisis y uno de los principios activos de las hojas de coca (*Erythroxylon coca*), droga utilizada durante siglos por los indios sudamericanos. No obstante, los principales problemas asociados al uso de esta droga son los relacionados con sus efectos estimulantes centrales, como resultado de la acción inhibitoria de la recaptación de noradrenalina ejercida por la cocaína. Con objeto de paliar estos efectos adversos, se sintetizaron diversos análogos de la cocaína resultantes de procesos de farmacomodulación disyuntiva con la finalidad de determinar el farmacóforo para la actividad anestésica local.

Aunque el análisis de los productos de hidrólisis de la cocaína (Figura 17.3) orientó inicialmente los estudios hacia la síntesis de análogos de la ecgonina y del ácido benzoico, el fragmento esencial o farmacóforo de la acción anestésica local se encuentra en los aminoésteres benzoicos.

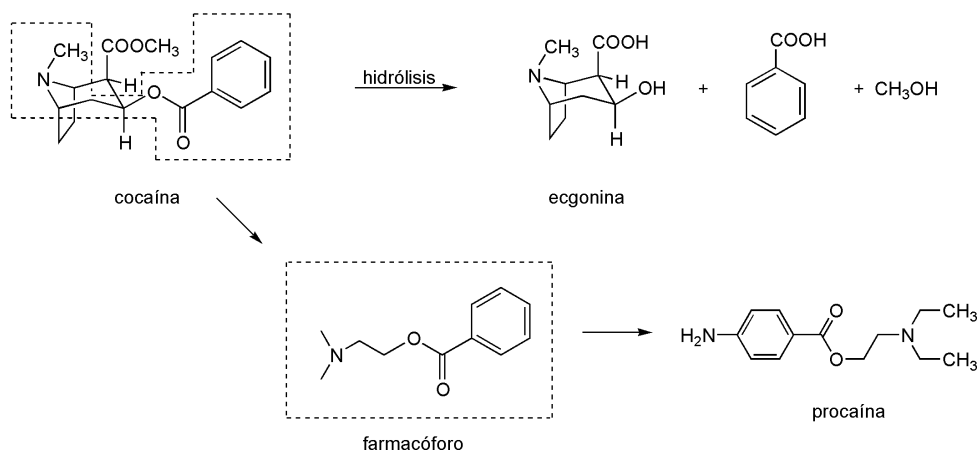


Figura 17.3. Relación estructural entre la procaína y la cocaína.

La *procaína* fue el primer anestésico local de síntesis desprovisto de los efectos secundarios de la cocaína y ha representado el cabeza de serie en el diseño de anestésicos locales más eficaces. Una de las principales limitaciones de la procaína es su relativamente corta duración de acción, que se ve paliada en parte en la *tetracaína*, un análogo más lipófilo. Sin embargo, la observación casual de la acción anestésica local de otro alcaloide, la *isogramina*, condujo al diseño de la *lidocaína*, cabeza de serie de los anestésicos locales derivados de amida. Como es de esperar, la lidocaína y sus análogos estructurales son compuestos con mayor resistencia a la hidrólisis que los correspondientes ésteres, lo que conduce a anestésicos de mayor duración de acción (Figura 17.4).

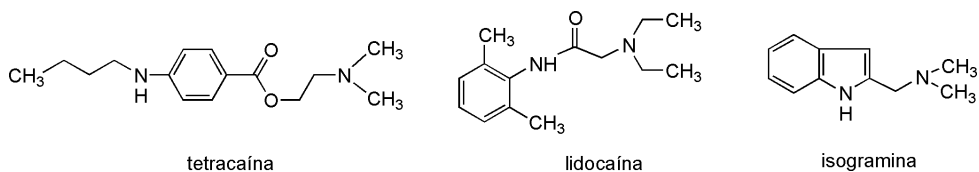


Figura 17.4. Anestésicos locales.

17.1.2. Relaciones estructura-actividad

Los requerimientos estructurales para la acción anestésica local no son demasiado estrictos. Desde el descubrimiento de la cocaína, se han sintetizado cientos de compuestos capaces de reproducir, en mayor o menor grado, dicha

acción. De las diversas familias estructurales capaces de dar lugar a acción anestésica local, los *aminoésteres* (análogos de la procaína) y las *aminoamidas* (análogos de la lidocaína) son las más representativas.

En general, la estructura de los anestésicos locales puede desglosarse en cuatro zonas bien diferenciadas: un anillo aromático, un grupo X intermedio, una cadena carbonada y una amina terciaria que constituye la zona polar de la molécula (Figura 17.5). Estos requerimientos estructurales tienen mucho en común con los de otros grupos de fármacos, fundamentalmente anticolinérgicos (Capítulo 10) y antihistamínicos H_1 (Capítulo 18), lo que explica los efectos secundarios mostrados por muchos de los anestésicos locales de este tipo.

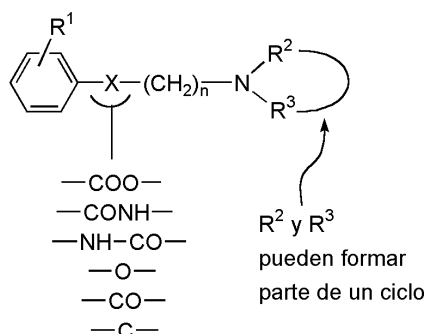


Figura 17.5. Relaciones estructura-actividad en los anestésicos locales.

Anillo aromático y grupo X intermedio

Estos fragmentos son esenciales para la acción anestésica local. En la mayoría de anestésicos locales, el anillo aromático consiste en un grupo fenilo sustituido con grupos dadores de electrones en posiciones *orto* y/o *para*. Respecto a X, aunque se han descrito diversos grupos funcionales en esta posición, los más interesantes son los ésteres y las amidas. No obstante, también se conocen anestésicos locales derivados de carbamatos, amidinas, cetonas y éteres.

En la serie de los ésteres (análogos de la procaína), es esencial la presencia de grupos dadores de electrones por efecto resonante sobre el anillo aromático. Ello permite explicar la estructura de estos compuestos como un híbrido de resonancia de las especies I y II (Figura 17.6). Análogamente, en la serie de las amidas (análogos de la lidocaína) podemos esperar también la participación de dos formas resonantes I' y II' sin necesidad de la intervención de los sustituyentes del anillo aromático.

Aunque ninguna de las formas resonantes representa por sí sola la estructura real de estos compuestos, todo parece indicar que cuanto mayor sea el carácter «zwitteriónico» de la estructura, mayor será la afinidad del compuesto sobre el receptor. Una prueba indirecta de ello es que la inserción de un grupo

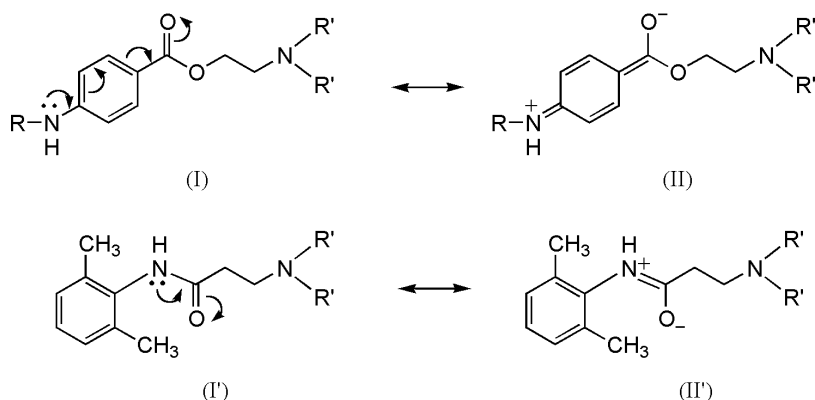


Figura 17.6. Formas resonantes en los anestésicos locales estructuralmente relacionados con la procaina y la lidocaína.

metileno entre el anillo aromático y el grupo carbonilo en la procaina, lo que impide la participación de la forma resonante II, conduce a un compuesto prácticamente desprovisto de actividad anestésica local.

La lipofilia de los sustituyentes sobre el anillo aromático también debe tenerse en cuenta. De acuerdo con el mecanismo de acción aceptado para estos compuestos (véase apartado siguiente), la actividad anestésica local está directamente relacionada con la lipofilia global de la molécula.

Otro aspecto importante de los sustituyentes sobre el anillo aromático lo encontramos en la serie de las aminoamidas (análogos de la lidocaína), donde los grupos *o,o*-dimetilo son esenciales para proteger el grupo amida frente a la hidrólisis metabólica, proporcionando así compuestos de mayor duración de acción, como en la *tocainida* (Figura 17.7). Algo similar ocurre en la *propoxicaína* (Figura 17.7) en comparación con la procaina.

La naturaleza del grupo X condiciona la estabilidad metabólica de los anestésicos locales. Así, las amidas, por su mayor resistencia a la hidrólisis respecto a los ésteres, conducen a compuestos de mayor duración de acción. En ocasiones, ello se traduce en efectos secundarios de tipo *antiarrítmico*, debido a la disminución de la excitabilidad de la fibra cardíaca. En algunos casos, ésta es la aplicación terapéutica principal del fármaco, como en la *procainamida*, la *tocainida*, la *flecainida* y la *encainida* (Figura 17.7). Asimismo, otros fármacos de esta familia, como la *lidocaína* (Figura 17.4), pueden utilizarse terapéuticamente como anestésicos locales y como antiarrítmicos.¹

Cadena intermedia y zona polar

Casi invariablemente, la cadena intermedia está constituida por una agrupación de dos o tres grupos metileno, pudiendo contener alguna ramificación. Dicha ramificación puede dar lugar a compuestos con una mayor resistencia

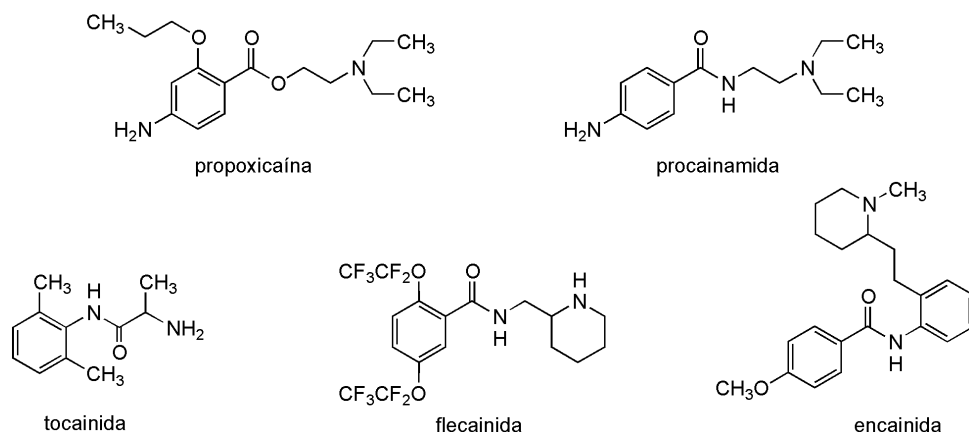


Figura 17.7. Anestésicos locales con mayor resistencia frente a la hidrólisis.

frente a la hidrólisis, como en la *hexilcaína* o en la *mepirilcaína*. En cuanto a la estereoselectividad, no se han apreciado diferencias de actividad importantes entre enantiómeros en aquellos casos en los que existe algún centro estereogénico en la molécula (Figura 17.8).



Figura 17.8. Anestésicos locales en los que la ramificación de la cadena de aminoéster aumenta su resistencia frente a la hidrólisis.

Respecto a la zona polar, la mayoría de los anestésicos locales presentan una amina terciaria sustituida con grupos lipófilos y voluminosos, pudiendo formar parte de un sistema heterocíclico tal como la piperidina, la pirrolidina o la morfolina (Figura 17.9).

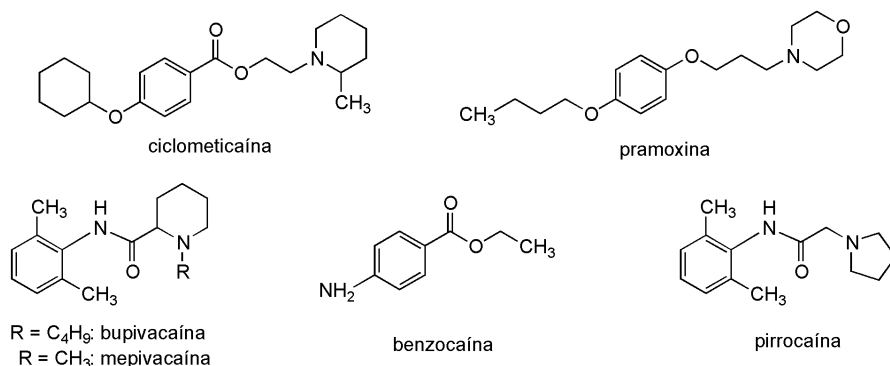


Figura 17.9. Modificaciones en la zona polar de los anestésicos locales.

La observación de que la *benzocaína*, que carece de esta zona polar, es un potente anestésico local, ha permitido sugerir que la función amina terciaria solamente es necesaria para la formulación galénica de preparados solubles en agua. De hecho, la benzocaína, debido a su baja solubilidad en agua, no puede administrarse en forma de inyectables y solamente puede vehicularse en pomadas para aplicación tópica. No obstante, el conocimiento a nivel molecular del mecanismo de acción de los anestésicos locales sobre los canales de Na^+ , parece estar de acuerdo con la necesidad de una agrupación capaz de ionizarse en una cierta extensión a pH fisiológico.

17.1.3. Propiedades fisicoquímicas y modo de acción

Como se ha indicado anteriormente, los canales de sodio están constituidos por glicoproteínas de membrana que regulan la permeabilidad de esta frente al catión sodio. El modo de acción más ampliamente aceptado para los anestésicos locales implica su unión con una zona del canal iónico próxima al filtro (Figura 17.10).

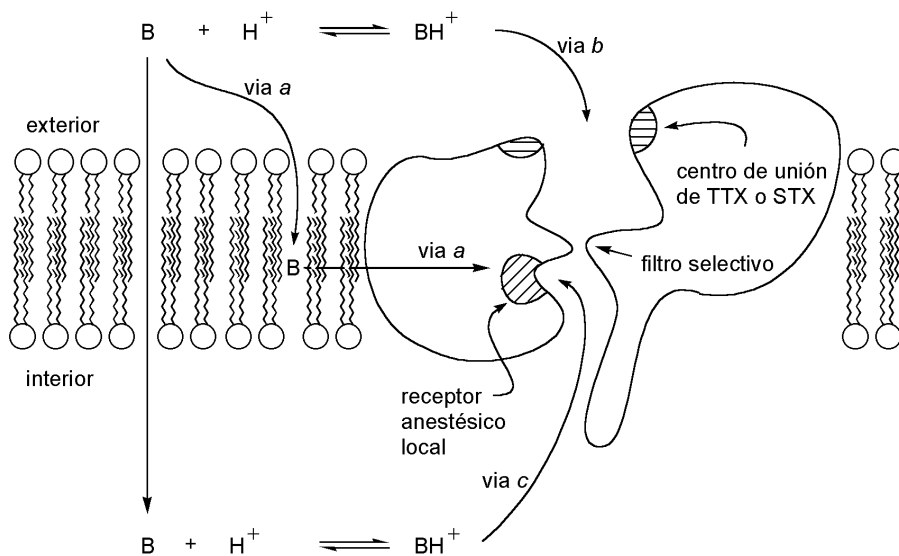


Figura 17.10. Teoría unificada del modo de acción de los anestésicos locales.

En 1984, Hille y colaboradores propusieron una teoría unificada con objeto de explicar la actividad de los anestésicos locales. En el caso de compuestos no ionizables, como la benzocaína, sería posible alcanzar directamente el receptor a través de la propia membrana lipídica si la lipofilia de la molécula es adecuada (vía a en la Figura 17.10). En los compuestos ionizables (aminas terciarias), se cree que la especie activa es la forma ionizada, que se uniría sobre la

zona receptora próxima al filtro selectivo de iones sodio. Dichos compuestos podrían llegar al receptor directamente desde el exterior de la membrana (vía *b*, Figura 17.10) o bien desde el interior (vía *c*) después de atravesar la membrana lipídica. En estos casos, el grado de ionización, que puede calcularse a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbach (Capítulo 3, Apartado 3.4), es el determinante de la vía de acceso más favorable.

De todo lo expuesto, podemos concluir que la actividad de los anestésicos locales depende de un balance adecuado entre la lipofilia de la molécula y su grado de ionización, siendo ambas propiedades fisicoquímicas determinantes de la importancia relativa de cada uno de los mecanismos de acción indicados.

17.2. CANALES DE CALCIO DEPENDIENTES DE POTENCIAL

Aunque se conoce relativamente poco acerca de la estructura de los canales de calcio dependientes de potencial, puede suponerse que, en líneas generales, es parecida a la descrita anteriormente para los canales de sodio (Figura 17.1). El ion calcio interviene en el control de una gran diversidad de procesos, entre ellos la contracción de la fibra cardíaca. A ese nivel, la función del ion calcio puede modularse mediante el diseño de fármacos bloqueadores selectivos de los canales que regulan su flujo a través de la membrana celular. El flujo de iones calcio está controlado por una bomba de membrana dependiente de ATP y ligado a la entrada masiva de iones sodio durante el potencial de acción en la fibra cardíaca. Así, tras el inicio del potencial de acción, tiene lugar una entrada lenta de iones calcio que aumentan su concentración intracelular hasta disparar la liberación de los iones calcio almacenados en el retículo endoplasmático, lo que inicia el proceso de contracción de la fibra cardíaca.

Desde un punto de vista terapéutico, el diseño de *bloqueadores* de los canales de calcio ha adquirido una enorme importancia por su utilidad potencial como fármacos *antiarrítmicos*, en la regulación del ritmo de la contracción cardíaca, *hipotensores*, por su capacidad para relajar el músculo cardíaco y la fibra lisa de los vasos sanguíneos y *antianginosos*, por su capacidad para contrarrestar la isquemia coronaria asociada a la angina de pecho.

17.2.1. Bloqueadores de los canales de iones calcio: Familias estructurales

De acuerdo con la clasificación de la OMS (1985), los bloqueadores de los canales de iones calcio pueden agruparse en cuatro familias estructurales (Figura 17.11):

- a) 1,4-dihidropiridinas, cuyo cabeza de serie es la *nifedipina*.
- b) Fenilalquilaminas, representadas por el *verapamilo*.

- c) Benzotiazepinas, cuyo fármaco más representativo es el *diltiazem*.
 d) Difenilmetilalquilaminas, representadas por la *prenilamina* y por la *flunarizina*.

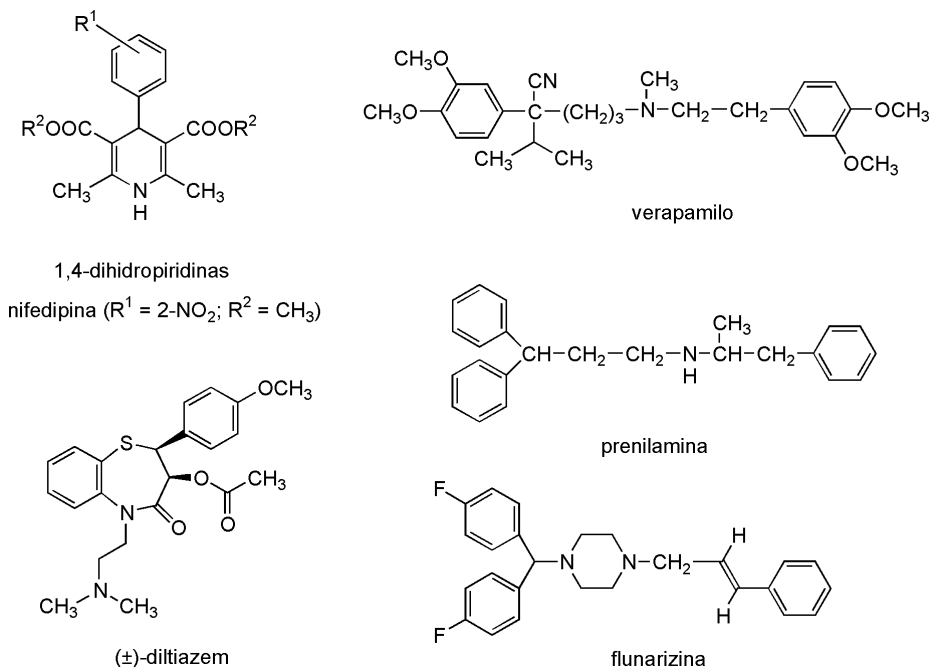


Figura 17.11. Familias estructurales de bloqueadores de los canales de iones calcio.

La clasificación estructural indicada se ha llevado a cabo atendiendo a las evidencias observadas en relación con las distintas zonas de unión con los canales mostradas por cada una de dichas familias. Por otra parte, también se observan diferencias notables a nivel farmacológico. Así, las dihidropiridinas son selectivas frente a la musculatura lisa vascular, cuyo tono también está regulado por los iones calcio, por lo que se emplean como hipotensores. Por otra parte, las benzotiazepinas y las fenilalquilaminas actúan preferentemente a nivel de la fibra del miocardio y se emplean como fármacos antianginosos.

17.2.2. 1,4-Dihidropiridinas

Las relaciones estructura-actividad en la serie de las 1,4-dihidropiridinas están resumidas en la Figura 17.12. Son destacables la presencia de grupos atraeyentes de electrones sobre el anillo aromático, un grupo éster en la posición 3 del sistema de dihidropiridina y la necesidad de que el átomo de nitrógeno de la posición 1 no esté sustituido.

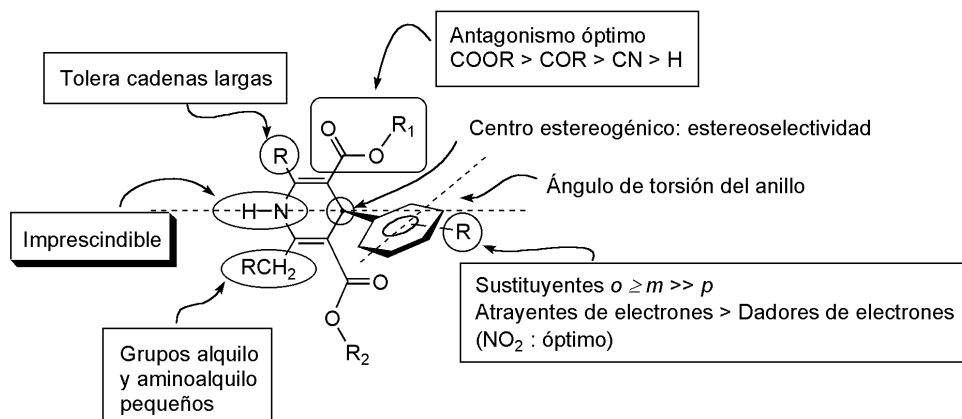


Figura 17.12. Relaciones estructura-actividad en las 1,4-dihidropiridinas.

Aunque muchas 1,4-dihidropiridinas son aquirales por contener un plano de simetría, algunas de ellas no lo son. En la mayoría de los casos se observa una notable estereoselectividad, presentando algunos compuestos cocientes eudísmicos (CE) elevados, como se observa en la *nivaldipina* (CE = 100) (Figura 17.13).

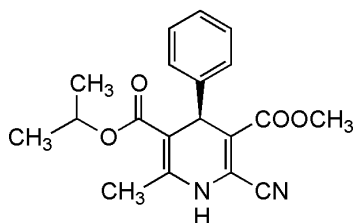


Figura 17.13. Nivaldipina.

En otros casos, sin embargo, las diferencias entre enantiómeros se traducen en distintos efectos sobre los canales de calcio, pudiendo comportarse un enantiómero como antagonista (bloqueador del canal) y el otro como agonista (activador del canal), como se observa en las parejas de 1,4-dihidropiridinas indicadas en la Figura 17.14.

Una interpretación empírica de estos resultados es la de Rovnyak, según la cual la orientación de la molécula en la diana biológica está condicionada por las interacciones dipolares y por puente de hidrógeno entre los grupos de las posiciones 3 o 5 y el grupo NH, respectivamente. Así, al orientar la molécula con el grupo NH hacia la derecha y hacia la izquierda el grupo de la posición 3 o 5 cuya interacción con el receptor sea más fuerte, la disposición α o β del grupo fenilo condiciona el carácter activador (agonista) o bloqueador (antagonista), respectivamente, de la molécula (Figura 17.15).

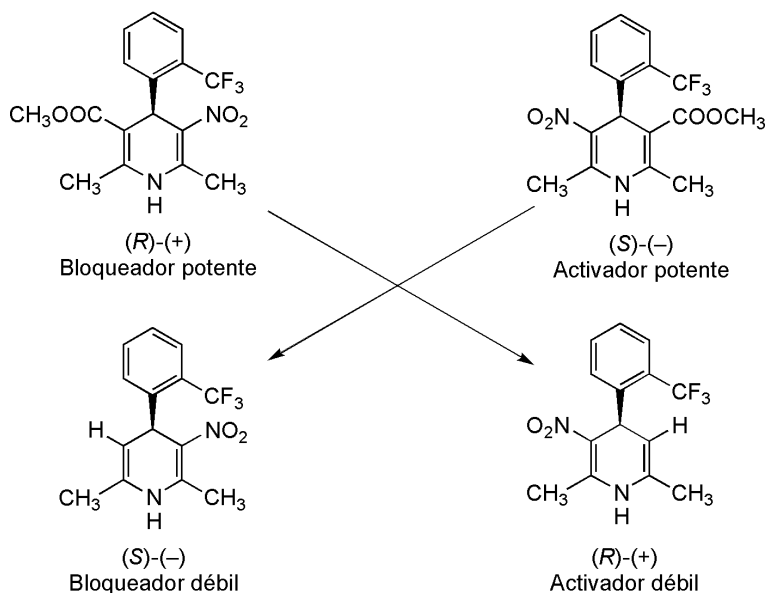


Figura 17.14. Enantioselectividad en el bloqueo o la activación de los canales de calcio en algunas dihidropiridinas.

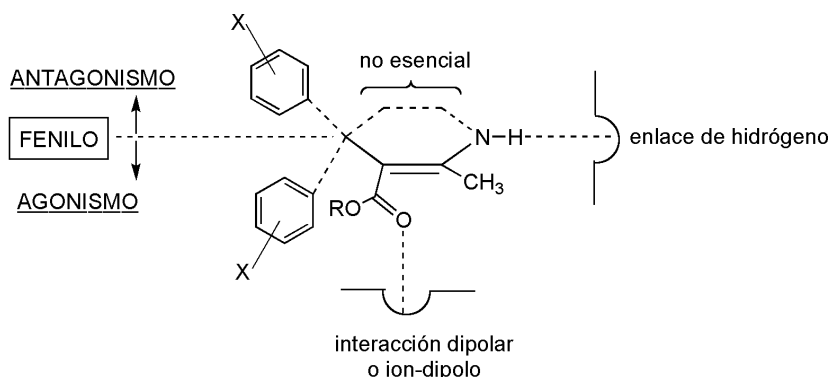


Figura 17.15. Interpretación de la enantioselectividad observada en las dihidropiridinas.

17.2.3. Otros bloqueadores de los canales de los iones calcio: bescromonas

A finales de los años sesenta, en un programa de diseño de nuevos bronco-dilatadores estructuralmente relacionados con la khelina (una cromona aislada de la planta *Amni visnaga*), se observó que el cromoglicato sódico, un análogo de síntesis, resultó eficaz en el tratamiento y la profilaxis del broncoespasmo histamínico (Figura 17.16).

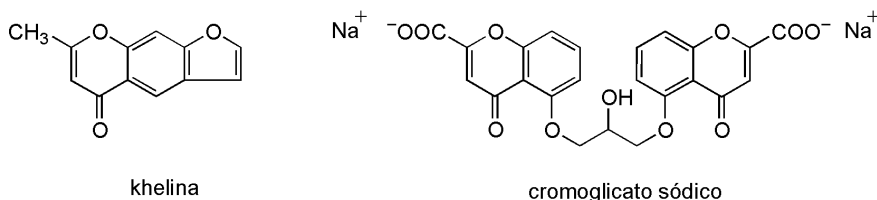


Figura 17.16. Biscromonas bloqueadoras de los canales de calcio.

El modo de acción más aceptado para el cromoglicato es el bloqueo de los canales de calcio en los mastocitos, lo que resulta en una inhibición de la liberación de histamina y otros mediadores del shock anafiláctico tras la exposición a un alérgeno.

17.3. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS CANALES DE POTASIO

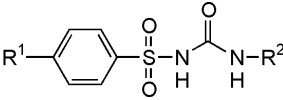
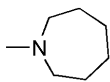
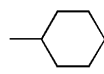
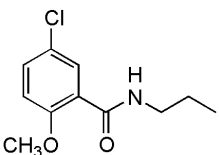
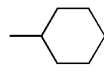
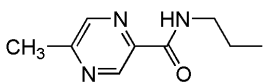
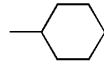
Aunque se conoce desde hace tiempo el papel de los canales de potasio en la transmisión del potencial de membrana y en los procesos de excitabilidad celular, el diseño de fármacos selectivos a ese nivel es un campo relativamente poco explorado, en parte como consecuencia de la escasez de ligandos que puedan permitir un estudio de la electrofisiología de los canales.

17.3.1. Bloqueadores de los canales de potasio

La observación de que ciertos pacientes tratados con sulfonamidas antibacterianas (Capítulo 26) podían experimentar complicaciones en su cuadro clínico como consecuencia de una hipoglicemia sostenida causada por una estimulación pancreática de la liberación de insulina, condujo al estudio de las sulfonamidas como potenciales agentes antidiabéticos orales. Así, la *carbutamida* (Tabla 17.1) fue el primer análogo de las sulfonamidas utilizado con esa finalidad y pasó a ser el cabeza de serie de la familia de las *sulfonilureas*, un grupo de fármacos que se emplea en el tratamiento de la diabetes del adulto.

Las relaciones estructura-actividad en este grupo de fármacos son relativamente simples. Así, a partir de la estructura general indicada en la Tabla 17.1, se deduce que la sustitución en las posiciones 1 y 4 del anillo bencénico es la más adecuada para la actividad hipoglicemiante. El sustituyente R^2 es importante por su influencia sobre la lipofilia de la molécula, encontrándose una actividad óptima para sustituyentes de entre 6 y 12 átomos de carbono. Respecto a su naturaleza, puede tratarse de grupos alquilo, cicloalquilo o un sistema heterocíclico.

Tabla 17.1. Sulfonilureas hipoglicemiantes.

			
		R ¹	R ²
Primera generación	carbutamida	—NH ₂	
	tolbutamida	—CH ₃	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	clorpropamida	—Cl	—CH ₂ CH ₂ CH ₃
	tolazamida	—CH ₃	
	acetohexamida		
Segunda generación	gliburida		
	glipizida		

Según la naturaleza de R¹, las sulfonilureas se clasifican como de «primera» o de «segunda generación». Así, en las sulfonilureas de primera generación, el sustituyente R¹ suele ser amino, alquilo, acilo o halógeno (Tabla 17.1). Es interesante señalar que en función de R¹ pueden derivarse importantes modificaciones en el comportamiento farmacocinético de estos compuestos. Así, por ejemplo, la *tolbutamida* es una sulfonilurea de vida media relativamente corta (alrededor de 5,5 h) que se metaboliza extensamente por oxidación bencílica del grupo metilo. Por el contrario, el análogo en el que R¹=Cl (*clorpropamida*) es incapaz de experimentar dicho proceso metabólico por lo que su vida media plasmática aumenta hasta 35 h.

Las llamadas sulfonilureas de «segunda generación» incorporan un sustituyente R¹ de tipo arilcarboxamidoetil. Son varios órdenes de magnitud más potentes que las de primera generación y se cree que el aumento de potencia es consecuencia de la ocupación de una zona accesoria del receptor en la que resulta crítico el mantenimiento de la distancia entre los átomos de nitrógeno de las funciones amida y sulfonamida (Figura 17.17).

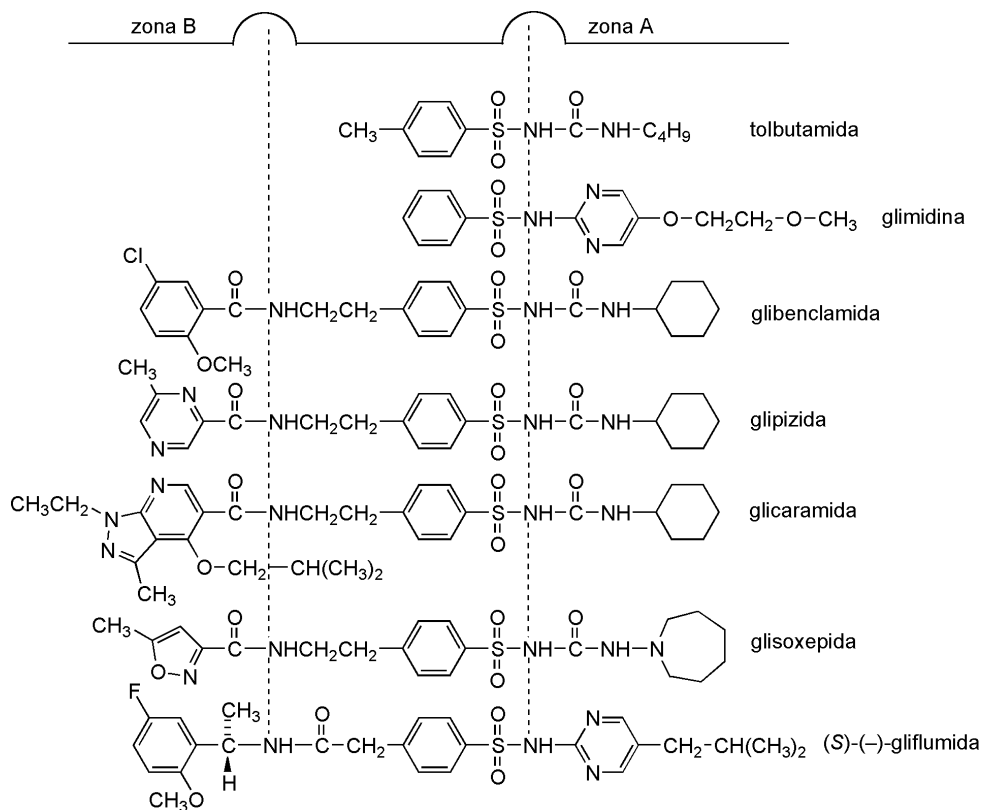


Figura 17.17. Zonas de asociación con el receptor en las sulfonilureas hipoglicemiantes de segunda generación.

El modo de acción de las sulfonilureas hipoglicemiantes como bloqueadores de los canales de potasio está sólidamente fundamentado. En condiciones fisiológicas, la liberación de insulina por las células β del páncreas se inicia por la despolarización de la membrana como consecuencia del cierre de los canales de iones potasio en respuesta al incremento de la relación ATP/ADP resultante del metabolismo de la glucosa. Esta despolarización lleva asociada la apertura de canales de iones calcio dependientes de potencial, de manera que el flujo de calcio intracelular da lugar a procesos de fosforilación que, en última instancia, conducen a la liberación de insulina. Se acepta que las sulfonilureas actúan en las proximidades de los canales de potasio dando lugar también a su cierre y, en consecuencia, iniciando el proceso de despolarización de la membrana (Figura 17.18).

17.3.2. Activadores de los canales de potasio

El descubrimiento de activadores selectivos de los canales de K^+ ha conducido a compuestos con utilidad como vasodilatadores por su capacidad para

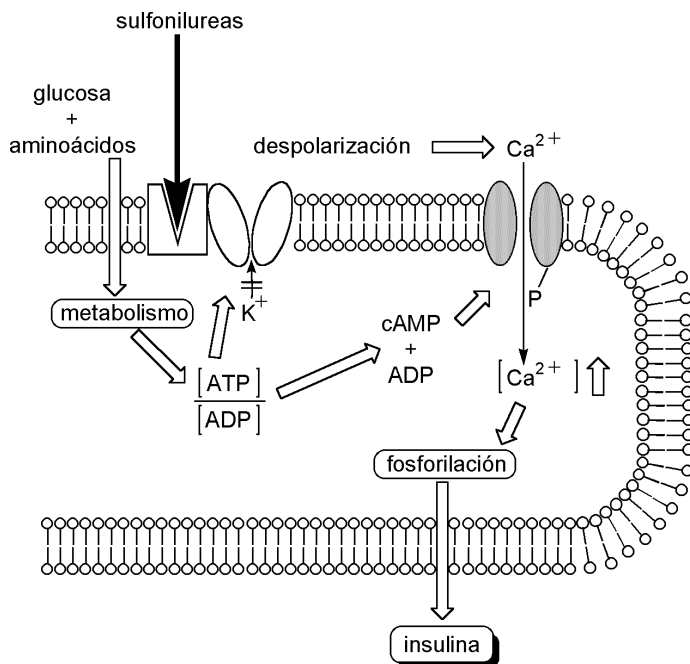


Figura 17.18. Modo de acción postulado para las sulfonilureas hipoglicemiantes.

dar lugar a una hiperpolarización de la fibra lisa de los vasos. Se han descrito algunos compuestos de este tipo (Figura 17.19), de entre los que el *minoxidilo* es uno de los más utilizados, si bien, curiosamente, gran parte de su empleo terapéutico se debe a sus efectos secundarios como antialopécico.

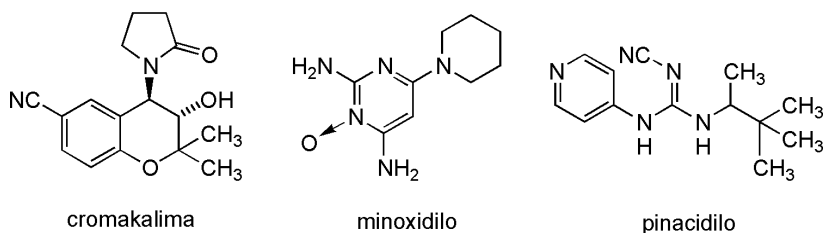


Figura 17.19. Activadores de los canales de iones potasio.

17.4. BOMBAS IÓNICAS DEPENDIENTES DE ATP

Las ATPasas son enzimas de membrana que utilizan la energía liberada en la hidrólisis del ATP para llevar a cabo un proceso en el que el transporte de un ion en contra de un gradiente está acoplado con el transporte de un segundo ion a favor de un gradiente electroquímico.

17.4.1. El sistema ATPasa H^+/K^+

La enzima ATPasa H^+/K^+ se localiza en las membranas de las células parietales de la mucosa gástrica responsables de la secreción de ácido en el estómago. Aunque existen diversos mecanismos por los que puede modularse la secreción ácida (por ejemplo con antihistamínicos H_2 , Capítulo 18), los inhibidores de la bomba H^+/K^+ dan lugar a una disminución de la acidez gástrica inducida por cualquier tipo de estimulación (histaminérgica, colinérgica o gastrinérgica) por lo que se emplean en el tratamiento de las úlceras pépticas.

El *omeprazol* es un compuesto de síntesis diseñado como inhibidor irreversible de la ATPasa H^+/K^+ . Su mecanismo de acción requiere la activación previa en las células parietales gástricas, por lo que debe considerarse como un profármaco. La estructura del omeprazol y su mecanismo de bioactivación se indican en la Figura 17.20.

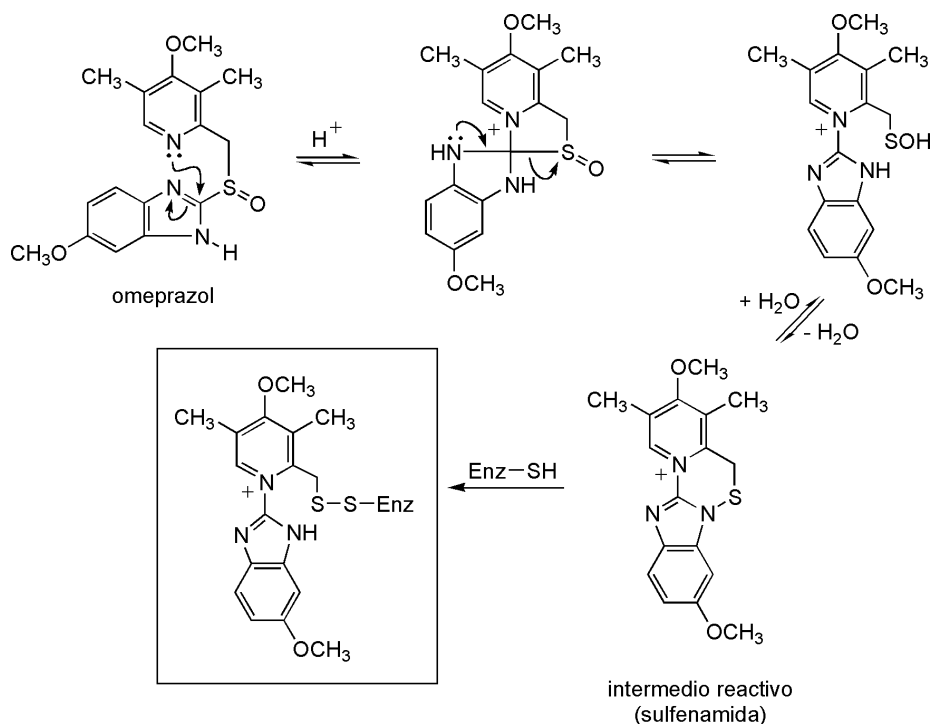
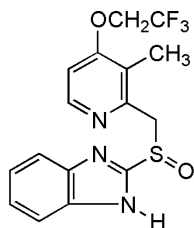


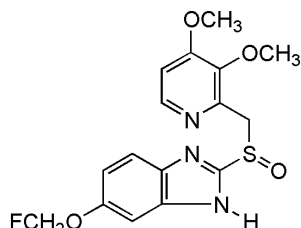
Figura 17.20. Mecanismo de activación metabólica del omeprazol.

Obsérvese el carácter inhibitor irreversible del omeprazol como consecuencia de la formación de un enlace covalente de tipo disulfuro con el centro activo de la enzima.

Por analogía con el omeprazol, se han diseñado copias terapéuticas, tales como el *lansoprazol* y el *pantoprazol* (Figura 17.21).



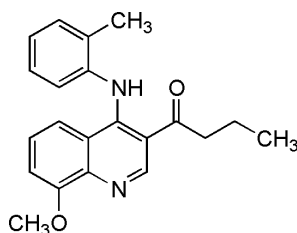
lansoprazol



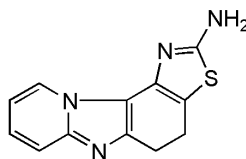
pantoprazol

Figura 17.21. Análogos estructurales del omeprazol.

Desde un punto de vista farmacológico, la inhibición prolongada de la ATPasa H^+/K^+ parece estar asociada a la aparición de procesos carcinogénicos. Por ello, durante los últimos años se están dedicando esfuerzos al diseño de inhibidores reversibles de este sistema. Fruto de estas investigaciones son los compuestos indicados en la Figura 17.22, actualmente en fases avanzadas de estudios clínicos.



SKF 96067

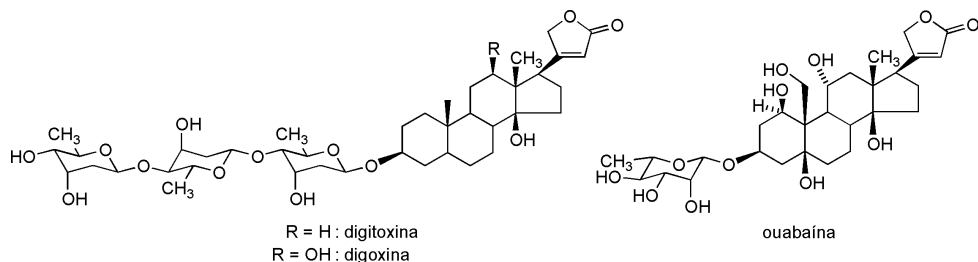


YJA-20379-5

Figura 17.22. Inhibidores reversibles de la ATPasa H^+/K^+ .

17.4.2. El sistema ATPasa Na^+/K^+

Los *glicósidos cardiotónicos* (Figura 17.23) comprenden un grupo de productos naturales que se caracterizan por inhibir la bomba de iones Na^+/K^+ .

**Figura 17.23.** Algunos de los glicósidos cardiotónicos más significativos.

La inhibición de la bomba Na^+/K^+ da lugar a un aumento de la concentración intracelular de Na^+ , lo que activa un mecanismo alternativo de evacuación de Na^+ a través de su intercambio con Ca^{2+} mediante una proteína de membrana específica. El resultado neto es el aumento de los niveles intracelulares de Ca^{2+} , lo que desata una serie de procesos bioquímicos intracelulares cuyo resultado final es el efecto inotrópico observado (aumento de la fuerza de contracción del miocardio). Si bien este es un efecto farmacológicamente relevante, la elevada toxicidad de estos compuestos les confiere un valor terapéutico limitado.

Notas

1. La *quinidina* es uno de los alcaloides de la corteza de la quina (*Cinchona officinalis*) que se emplea como antiarrítmico por su capacidad para bloquear los canales de sodio. Estructuralmente está relacionado con la *quinina*, otro de los alcaloides de la corteza de la quina, que se emplea como antimalárico (Capítulo 28 y Figura 28.6).

Fármacos moduladores de la histamina y de la adenosina

La *histamina* (Figura 18.1) es un mensajero químico ampliamente distribuido en la naturaleza que, en los mamíferos, desempeña un papel importante en ciertos procesos de comunicación intercelular. Aunque actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central, sus funciones sistémicas son más propias de una hormona, ya que, como estas, alcanza los tejidos diana tras su liberación en la sangre. Esta dualidad de modos de acción permite considerar la histamina como una «neurohormona». En el ser humano, la histamina se halla en una gran variedad de tejidos almacenada en células especializadas denominadas mastocitos, donde se encuentra ligada a complejos proteicos ricos en heparina. Aunque los efectos fisiológicos derivados de su liberación son diversos, la histamina carece de utilidad terapéutica, por lo que el desarrollo de fármacos se ha centrado en el diseño de *antagonistas*. En un principio, estos compuestos estaban orientados hacia el bloqueo de las reacciones alérgicas aunque, más recientemente, también se han desarrollado antagonistas selectivos como inhibidores de la secreción ácida gástrica.

La *adenosina* (Figura 18.1) es una purina endógena con diversas acciones fisiológicas a nivel periférico (vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria y de la lipólisis) y central. Análogamente a la histamina, puede considerarse una neurohormona, ya que actúa como una hormona local que se libera tras la llegada de un impulso nervioso. Aunque se han caracterizado receptores propios para la adenosina, su modo de acción parece estar basado en la modulación de la actividad de otros neurotransmisores, sobre todo en el sistema nervioso central, donde da lugar a una inhibición de la transmisión sináptica en determinadas zonas del cerebro. Por otra parte, la adenosina es también el componente estructural del ATP, del NAD y del AMP_c, un mensajero secundario, lo que explica la complejidad de los efectos derivados de la modulación de la adenosina.

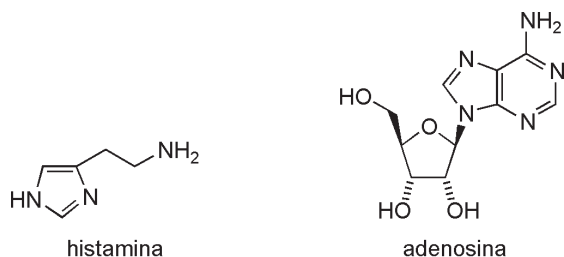


Figura 18.1. Estructuras de la histamina y de la adenosina.

18.1. FÁRMACOS MODULADORES DE LA HISTAMINA

18.1.1. Biosíntesis, metabolismo y propiedades fisicoquímicas de la histamina

La histamina se biosintetiza a partir del aminoácido histidina mediante un proceso de descarboxilación catalizado por la enzima histidina descarboxilasa (Figura 18.2).

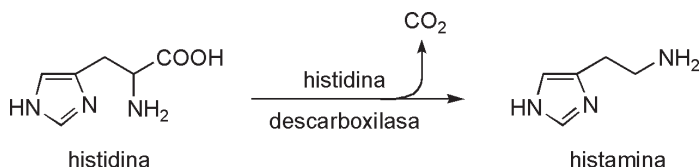


Figura 18.2. Biosíntesis de la histamina.

La histamina ejerce sus efectos fisiológicos por interacción con, al menos, tres tipos de receptores específicos, denominados H_1 , H_2 y H_3 . Aunque no han podido identificarse ni caracterizarse por métodos fisicoquímicos, su presencia se ha puesto de manifiesto mediante el empleo de agonistas y antagonistas selectivos. Así, la estimulación de los receptores H_1 es responsable del desencadenamiento de los fenómenos de tipo alérgico, caracterizados fundamentalmente por broncoconstricción, aumento de secreciones y aumento de la permeabilidad capilar. El desarrollo de antagonistas de la histamina selectivos de estos receptores ha dado lugar a fármacos *antialérgicos*. Por otra parte, la estimulación de los receptores H_2 es responsable del aumento de la secreción gástrica, por lo que el diseño de antagonistas selectivos a nivel de dichos receptores ha conducido a fármacos *antiulcerosos*. Por último, indicaremos que los receptores H_3 se localizan fundamentalmente en el sistema nervioso central, donde inhiben la biosíntesis y la liberación de histamina e intervienen en la regulación de otros neurotransmisores. Su existencia se propuso a principios de la década de los años ochenta y se confirmó con el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos. No obstante, no se han desarrollado hasta el momento fármacos que deban su utilidad terapéutica a la interacción con este tipo de receptores.

En cuanto a la degradación de la histamina, las principales rutas metabólicas conducen en todos los casos a metabolitos inactivos o menos potentes que la histamina (Figura 18.3).

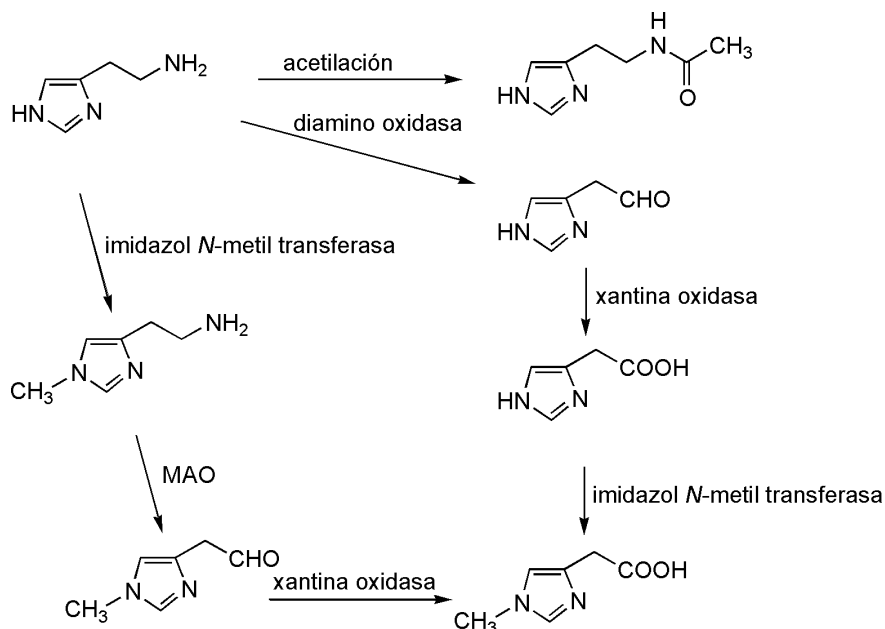


Figura 18.3. Metabolismo de la histamina.

La histamina presenta dos centros básicos, aunque a pH fisiológico la especie más abundante es la monocatiónica ($pK_a = 9,40$). Tanto para las especies neutras como para las monocatiónicas existen dos tautómeros en equilibrio, denominados $N^{\tau}\text{-H}$ (τ , tau) y $N^{\pi}\text{-H}$ (π , pi) (Figura 18.4). El control de dicho equilibrio resultó fundamental para el desarrollo de los primeros antihistamínicos H_2 , tal y como indicaremos más adelante.

18.1.2. Antagonistas H_1

El diseño de antagonistas H_1 tuvo su origen en la observación de los efectos protectores frente al broncoespasmo histamínico de un antagonista α -adrenérgico de estructura benzodioxínica, el *piperoxano* (Figura 18.5).

Poco después, se observó que ciertos derivados de la *etilendiamina*, como la *fenbenzamina*, mostraban una acción antihistamínica superior. Por modificación molecular de derivados de la etilendiamina surgieron diversos antihistamínicos, algunos de los cuales se indican en la Figura 18.6.

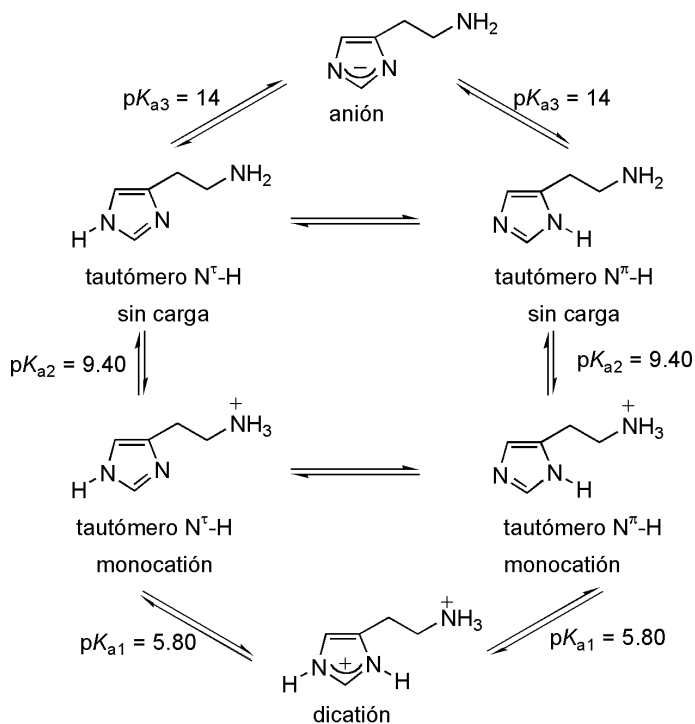


Figura 18.4. Equilibrios tautoméricos y de protonación en la histamina.

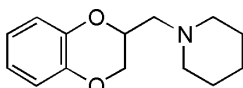
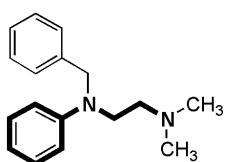
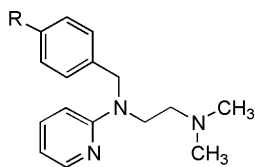


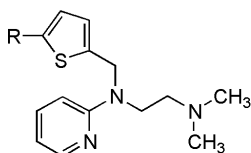
Figura 18.5. Piperoxano.



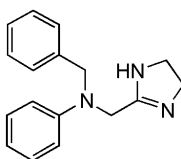
fenbenzamina



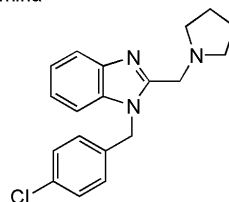
R = H: tripelenamina
R = Cl: cloropiramina
R = CH₃O: mepiramina



R = H: metapirileno
R = Cl: cloropirileno



antazolina



clemizol

Figura 18.6. Derivados de la etilendiamina.

Un grupo de antihistamínicos estructuralmente relacionados con los anteriores son los *éteres de aminoalquilo*, cuyo fragmento central es fácilmente reconocible en la estructura del piperoxano, si bien se trata de compuestos más potentes que éste (Figura 18.7).

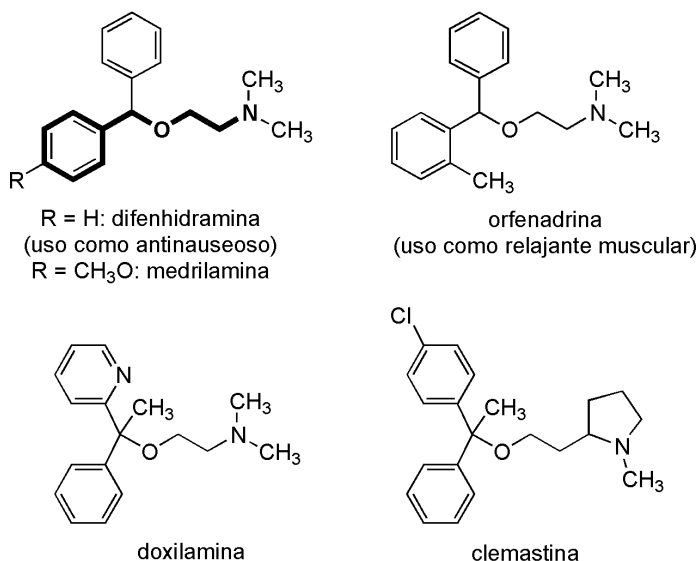


Figura 18.7. Éteres de aminoalquilo.

La *difenhidramina* es uno de los representantes más característicos de esta familia. Al igual que los restantes antihistamínicos, la difenhidramina da lugar a diversos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, como la somnolencia o la sedación. Una de las modificaciones más habituales llevadas a cabo sobre la difenhidramina ha sido la formación de sales con derivados estructuralmente relacionados con la cafeína, un estimulante del sistema nervioso central, con objeto de paliar los efectos secundarios arriba indicados. Así, la sal con la 8-cloroteofilina, una purina suficientemente ácida como para formar sales, es el *dimenhidrinato*. Curiosamente, aunque este derivado es también un depresor del sistema nervioso central, se emplea en el tratamiento de la cinetosis, un trastorno que no guarda relación con la actividad antihistamínica (Figura 18.8).

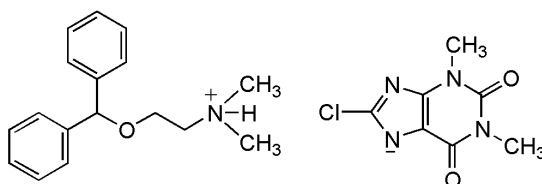


Figura 18.8. Dimenhidrinato.

Las *propilaminas* representan otra de las familias clásicas de antihistamínicos en las que se ha sustituido el heteroátomo de la cadena lateral por un grupo metileno. Algunas de las más representativas se indican en la Figura 18.9.

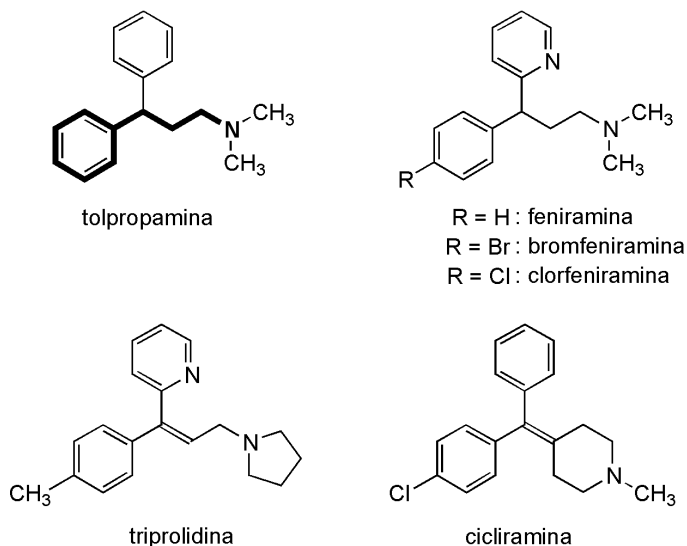


Figura 18.9. Antihistamínicos del grupo de las propilaminas.

Un grupo de antihistamínicos de gran diversidad estructural lo constituyen los derivados *tricíclicos*. En general, pueden considerarse derivados de las *N,N*-difenetilendiaminas o de las propilaminas en las que se introduce un puente entre las dos posiciones *orto* de los anillos aromáticos (Figura 18.10).

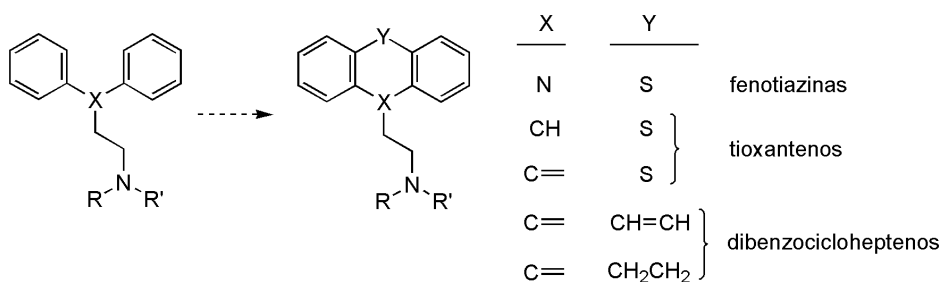


Figura 18.10. Estructura general de los antihistamínicos tricíclicos.

Una de las familias más representativas de este grupo es el de las *fenotiazinas*, destacando la *prometazina* como prototipo. Recordemos que los derivados fenotiazínicos muestran efectos sedantes sobre el sistema nervioso central por antagonismo sobre los receptores de la dopamina, lo que permitió el desarrollo de compuestos con actividad neuroléptica a partir de la farmacomodulación de las fenotiazinas antihistamínicas (Capítulo 12). En los derivados

antihistamínicos es importante la naturaleza de la cadena lateral; la longitud óptima es de dos átomos de carbono y es importante la presencia de un grupo metilo como sustituyente, como se observa en la prometazina. En la Figura 18.11 se indican algunos de los antihistamínicos tricíclicos más representativos.

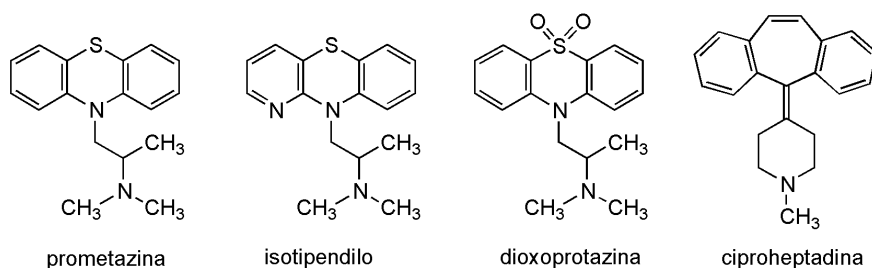


Figura 18.11. Algunos antihistamínicos con estructura tricíclica.

18.1.2.1. Relaciones estructura-actividad

De la observación de las distintas familias estructurales, puede deducirse una estructura general para el farmacóforo de los antihistamínicos H_1 (Figura 18.12).

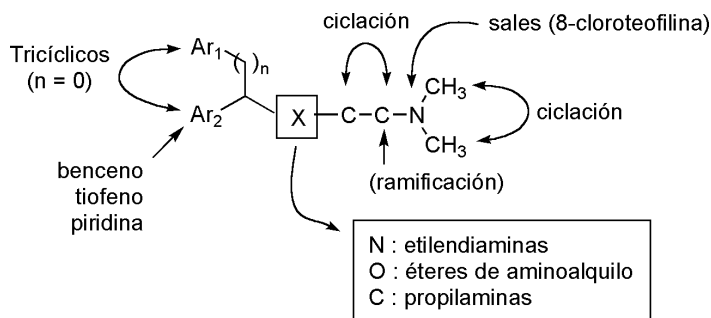


Figura 18.12. Farmacóforo de los antihistamínicos H_1 .

Los grupos Ar (arilo) pueden ser bencilo, fenilo o isósteros (piridilo, tienilo, etc.). El grupo X puede ser N, O, o C dando lugar a las tres familias clásicas de antihistamínicos (etilendiaminas, éteres de aminoalquilo y propilaminas, respectivamente). El número de grupos metileno óptimo es de dos, reforzándose el carácter antihistamínico al introducir ramificaciones en la cadena. Tanto la introducción de sustituyentes en los grupos arilo, como la introducción de un puente entre las posiciones *orto* de dichos grupos (antihistamínicos tricíclicos) o la incorporación del átomo de nitrógeno terminal en un sistema heterocíclico (pirrolidina, piperidina, piperazina, etc.) modifica la potencia, el metabolismo y la biodisponibilidad de estos compuestos. En cuanto a los efectos secundarios, además del efecto sedante sobre el sistema nervioso central (som-

nolencia) ya indicado anteriormente, son notables los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, etc.) resultantes de su similitud estructural con ciertos antagonistas de la acetilcolina (Capítulo 10). Dichos efectos secundarios son variables no sólo entre los diversos antihistamínicos conocidos sino también en función de la susceptibilidad de cada individuo frente a un determinado antihistamínico.

Se observan diferencias significativas entre enantiómeros en aquellos casos en los que existe un centro estereogénico en la molécula. Así, en las feniraminas el eutómero es el isómero *S*, cuya estructura tridimensional es superponible a la de los eutómeros de otros antihistamínicos relacionados, aunque de notación estereoquímica contraria (Figura 18.13).

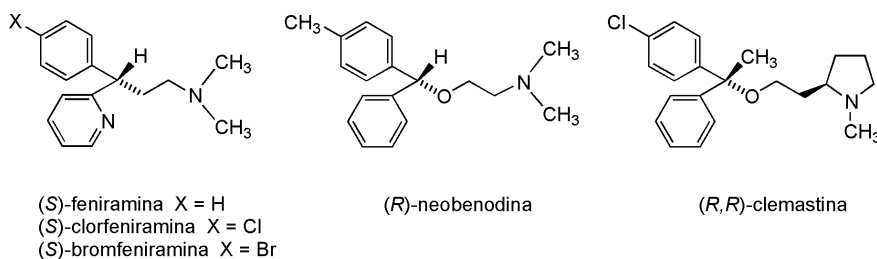


Figura 18.13. Estereoselectividad en los antihistamínicos H_1 .

Una interpretación muy simple de este fenómeno consiste en suponer que el grupo amino básico de la cadena lateral se colocaría sobre el receptor H_1 , de modo análogo al grupo amino de la cadena lateral de la histamina, mientras que la porción aromática ocuparía una zona accesoria y asimétrica del receptor dando lugar a su bloqueo de forma estereoselectiva.

18.1.2.2. Antihistamínicos H_1 con menores efectos sedantes

Los efectos sedantes de la mayoría de antihistamínicos H_1 se atribuyen a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica dando lugar a un bloqueo los receptores H_3 centrales. Durante los últimos años se ha trabajado intensamente en el diseño de nuevos antihistamínicos H_1 desprovistos de efectos sedantes en base a dos estrategias: disminuir la afinidad sobre los receptores centrales y/o limitar su acceso al sistema nervioso central.

La limitación del acceso al sistema nervioso central puede llevarse a cabo mediante la formación de «zwitteriones» que reduzcan la capacidad del compuesto para atravesar la barrera hematoencefálica. Dos ejemplos representativos los encontramos en la *cetirizina*, un metabolito del antihistamínico *hidroxizina* y en la *acrivastina*, un derivado de la *triprolidina* en el que se ha introducido un grupo carboxivinilo sobre la posición 2 del anillo de piridina (Figura 18.14).

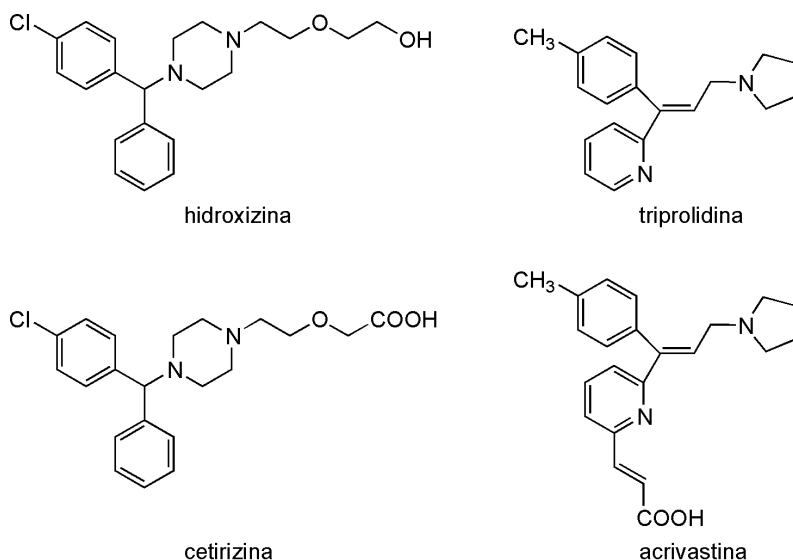


Figura 18.14. Modificaciones moleculares que disminuyen el acceso al sistema nervioso central.

Otros antihistamínicos que atraviesan escasamente la barrera hematoencefálica y, en consecuencia, están desprovistos de efectos secundarios de tipo sedante son la *terfenadina*, la *ebastina*, un híbrido del anterior y de la *difenilpiralina* y el *astemizol*, un análogo estructural del clemizol (Figura 18.15).

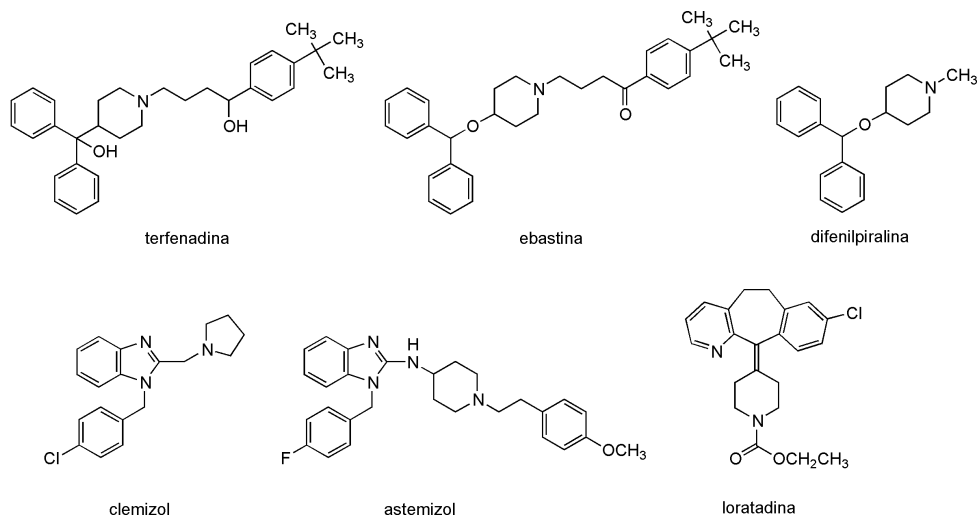


Figura 18.15. Antihistamínicos H₁ desprovistos de efectos centrales.

En cuanto a los antihistamínicos selectivos sobre los receptores H₁ periféricos, la *loratadina* es uno de los más representativos (Figura 18.15).

18.1.3. Antagonistas H_2

Desde que en 1966 Ash y Shild definieron los receptores H_1 de la histamina como aquéllos que resultan bloqueados por la mepiramina (Figura 18.6), la ausencia de efectos antagónicos de dicho fármaco sobre otras acciones fisiológicas de la histamina, como la secreción gástrica o la contracción uterina en la rata, se asociaron a la presencia de otro tipo de receptores denominados H_2 . Tras el descubrimiento indirecto de este nuevo receptor, se inició una carrera orientada hacia la búsqueda de *antagonistas selectivos* como estrategia en el diseño de nuevos fármacos *antiulcerosos*.

A diferencia de los antihistamínicos H_1 , el desarrollo de antihistamínicos H_2 ha sido el fruto de un verdadero esfuerzo de diseño racional. A partir de modificaciones moleculares de la propia histamina, en la que se modificó la naturaleza del grupo amino terminal, se obtuvo la *guanilhistamina*, un agonista parcial H_2 (Figura 18.16).

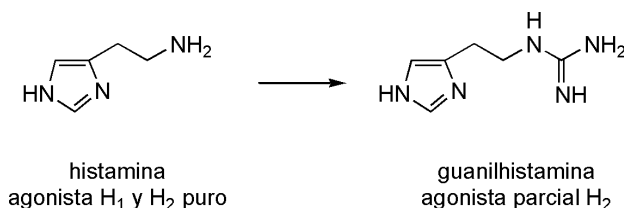


Figura 18.16. La guanilhistamina, un agonista parcial H_2 .

Aunque este compuesto estaba todavía lejos de los objetivos planteados, se trataba de la primera molécula de síntesis capaz de antagonizar parcialmente el receptor H_2 . La farmacomodulación de la guanilhistamina condujo a diversos análogos resultantes de la sustitución de la función guanidina terminal por isotiourea (Figura 18.17 A) o bien de uno de los grupos amino de la guanidina por grupos metilo o metiltio (Figura 18.17 B,C).

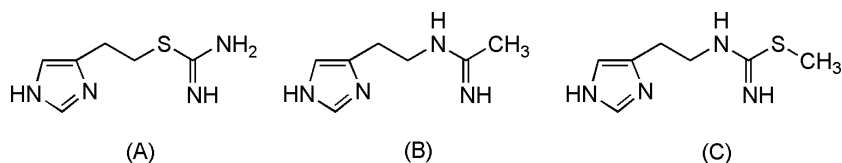


Figura 18.17. Farmacomodulación de la guanilhistamina.

Aunque el análogo de la isotiourea (A) mostró mayor actividad como antagonista en comparación con la guanilhistamina, su carácter agonista resultaba todavía notable. Por el contrario, los análogos B y C resultaron ser agonistas parciales con escasa actividad antagonista. El estudio de estos y otros datos experimentales, permitió plantear una hipótesis acerca del mecanismo de inte-

racción de estos compuestos con el receptor H_2 . Así, se propuso que tanto el grupo guanidino —en la guanilhistamina— como la isotiourea —en el análogo A— serían capaces de interactuar con un grupo carboxilato en una zona accesoria del receptor mediante la formación de un enlace iónico reforzado. Esta interacción, responsable del cambio conformacional del receptor H_2 a un estado «inactivo» (antagonismo), sería menos eficaz en los análogos B y C, en los que uno de los grupos amino forma parte de la cadena (Figura 18.18).

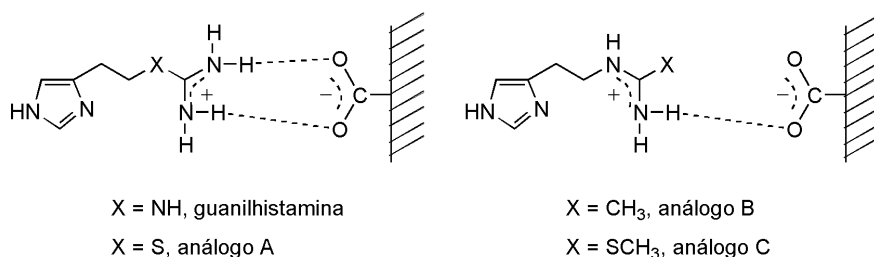


Figura 18.18. Modelo de interacción de la guanilhistamina y de sus análogos sobre el receptor H_2 .

El cambio de longitud de la cadena lateral también aportó resultados interesantes que sirvieron para reforzar la hipótesis arriba indicada. Así, el alargamiento de la cadena en un átomo de carbono en los análogos B y C condujo a compuestos más activos como antagonistas, probablemente debido a que ahora los dos átomos de nitrógeno de la función terminal pueden alcanzar la zona accesoria del receptor y participar en el refuerzo del enlace iónico con el grupo carboxilato. En todos los casos, no obstante, los compuestos ensayados resultaron agonistas parciales, lo que obligó a replantear la estrategia de diseño.

18.1.3.1. La burimamida: el primer antagonista H_2 puro

La obtención de antagonistas H_2 puros implica el diseño de compuestos capaces de unirse selectivamente sobre las zonas accesorias determinantes del bloqueo del receptor H_2 . Los análogos descritos en el apartado anterior presentan grupos funcionales de características fisicoquímicas semejantes a la de la propia histamina, ya que son derivados del imidazol sustituidos con una cadena alquílica con un grupo fuertemente ionizado en la posición terminal. En consecuencia, no es extraño que se comporten como agonistas, en mayor o menor grado.

Un avance importante en el diseño de antagonistas H_2 desprovistos de actividad agonista se basó en la búsqueda de grupos funcionales que, aunque de características fisicoquímicas diferentes, fueran capaces de bloquear el receptor H_2 . Con este planteamiento, se sustituyó el grupo guanidino, fuertemente básico, por otros de naturaleza neutra que, no obstante, fueran capaces de formar

enlaces por puente de hidrógeno con la diana biológica y mantuvieran una cierta semejanza con el grupo guanidino en cuanto a tamaño, forma e hidrofobicidad. De todos los grupos ensayados, el derivado de la tiourea (SKF 91581) resultó ser el primer compuesto desprovisto de actividad agonista aunque con una actividad antagonista H_2 muy débil.¹ Este hallazgo parece indicar que la activación del receptor H_2 estaría ligada a la formación de un enlace iónico con el sustituyente de la cadena lateral, mientras que el bloqueo sería debido al establecimiento de enlaces de hidrógeno. La farmacomodulación del SKF 91581, consistente en el alargamiento de la cadena lateral y metilación del átomo de nitrógeno terminal de la tiourea, condujo finalmente a la *burimamida*, el primer antagonista H_2 desprovisto de agonismo y unas 100 veces más potente que la guanilhistamina.

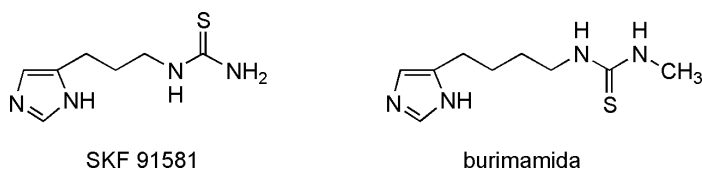


Figura 18.19. Antagonistas H_2 selectivos.

18.1.3.2. Modificaciones de la burimamida: desarrollo de la metiamida

A pesar de su selectividad, la burimamida estaba lejos de ser todavía el antihistamínico H_2 ideal como consecuencia de su moderada actividad. La farmacomodulación de la burimamida se centró en el estudio de la protonación del anillo de imidazol (Figuras 18.4 y 18.20).

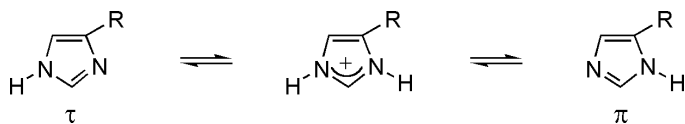
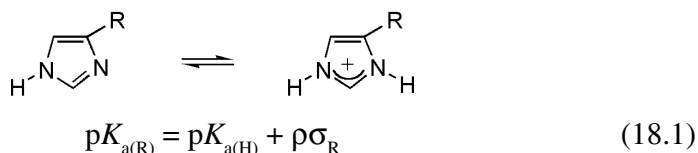


Figura 18.20. Equilibrios ácido-base en el imidazol.

Como puede observarse en la Figura 18.20, de las tres estructuras posibles, dos son neutras (tautómeros $N^{\tau}\text{-H}$ (tau) y $N^{\pi}\text{-H}$ (pi)) y una es catiónica. En función del pK_a del derivado imidazólico, el equilibrio tautomérico a pH fisiológico (7,4) será distinto en cada caso. Así, en la histamina ($pK_{a1} = 5,7$)², el anillo de imidazol se encuentra prácticamente en forma neutra, mientras que en la burimamida ($pK_a = 7,25$) la proporción de tautómero ionizado será mayor³. Esto se debe a la influencia de los efectos electrónicos de la cadena lateral sobre la basicidad del anillo de imidazol, lo que puede expresarse matemáticamente de acuerdo con la siguiente ecuación de Hammet:



siendo $pK_{a(R)}$ y $pK_{a(H)}$ los valores correspondientes al pK_a del anillo de imidazol sustituido con el grupo R en posición 4 y al del imidazol sin sustituir, respectivamente.

A la vista de estos datos, las modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre la burimamida se orientaron hacia la introducción de grupos capaces de aumentar la electronegatividad de la cadena lateral, de modo que tanto el pK_a del núcleo heterocíclico como el equilibrio tautomérico en el anillo de imidazol se acercase lo máximo posible al de la histamina. De entre los diversos análogos sintetizados, la *metiamida* ($pK_a = 6,80$, Figura 18.21) resultó ser unas diez veces más potente que la burimamida y un antiulceroso eficaz. Este valor de pK_a indica que, a pH fisiológico, el porcentaje de forma ionizada en el núcleo de imidazol en la metiamida es del 20%, sensiblemente inferior al de la burimamida, que es próximo al 40%.

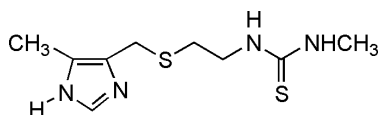


Figura 18.21. Metiamida.

Obsérvese que las modificaciones introducidas en la metiamida con respecto a la burimamida tienden a incrementar la población del tautómero N^{π} -H. Así, el átomo de azufre refuerza el carácter atrayente de electrones de la cadena lateral, disminuyendo la basicidad de N^{π} . Por otra parte, el grupo metilo de la posición 5, dado su carácter dador de electrones, aumenta la basicidad del átomo de nitrógeno vecino (N^{τ}) favoreciendo su protonación.

Desgraciadamente, la toxicidad mostrada por la metiamida (agranulocitopenia y daño renal agudo) impidió su ulterior desarrollo pero sentó las bases para el diseño del primer antagonista H_2 eficaz.

18.1.3.3. De la metiamida a la cimetidina. Primera generación de antihistamínicos H_2

La toxicidad de la metiamida se atribuyó a la función tiourea. En consecuencia, los primeros estudios de farmacomodulación se dirigieron hacia los correspondientes análogos derivados de la urea y de la guanidina (Figura 18.22).

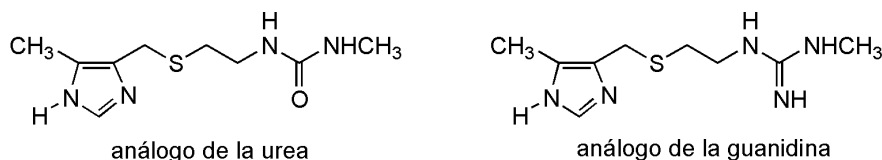


Figura 18.22. Primeros análogos de la metiamida.

El análogo de la guanidina, si bien resultó poco activo, conservaba el carácter de antagonista puro de la metiamida. La disminución de la basicidad de la guanidina por sustitución con grupos fuertemente atrayentes de electrones, tales como el nitro o el ciano, condujo a la *cimetidina* (Figura 18.23), el primer antihistamínico H_2 con utilidad terapéutica. El desarrollo de la cimetidina representa un ejemplo de bioisostería no clásica, respecto a la basicidad, entre los grupos tiourea y cianoguanidina.

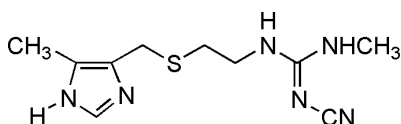


Figura 18.23. Cimetidina.

18.1.3.4. Antagonistas H_2 de segunda generación: derivados no imidazólicos

Los estudios posteriores llevados a cabo a partir de la cimetidina demostraron que el anillo de imidazol, contrariamente a lo supuesto en un principio, no es imprescindible para el bloqueo del receptor H_2 . Así, la *ranitidina*, la *famotidina* y la *nizatidina* (Figura 18.24) son ejemplos de lo que podríamos considerar antihistamínicos H_2 de «segunda generación» en los que el anillo de imidazol se ha reemplazado por derivados del furano o del tiazol sustituidos con grupos básicos como el dimetilaminometil o el guanidino.

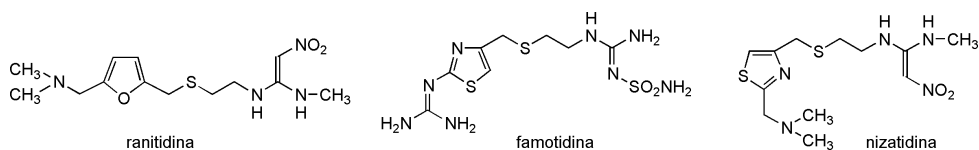


Figura 18.24. Antihistamínicos H_2 de naturaleza no imidazólica.

Algunos de ellos, como la famotidina, son más potentes que la cimetidina y presentan menor incidencia de efectos secundarios. Las relaciones estructura-actividad en estos antihistamínicos parecen indicar que la interacción con el receptor H_2 tiene lugar de un modo diferente al de la cimetidina, aunque probablemente compartan la zona de unión correspondiente a la porción básica terminal de la cadena lateral.

Las últimas tendencias en el diseño de antihistamínicos H_2 apuntan hacia derivados con mayor duración de acción, de modo que pueda reducirse la pauta de dosificación. Ejemplos de ello son la *lamitidina*, la *loxtidina* y la *roxatidina* (Figura 18.25).

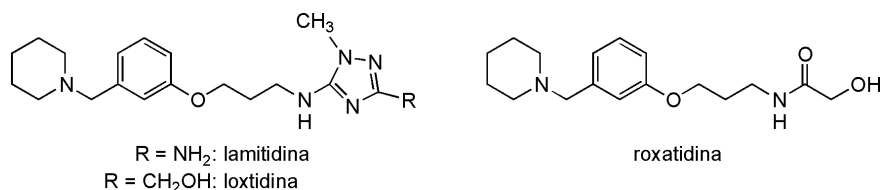


Figura 18.25. Algunos antihistamínicos H_2 de reciente introducción.

18.1.4. Comparación entre los antagonistas H_1 y H_2

A nivel estructural, las diferencias entre los antagonistas H_1 y H_2 son notables, como se muestra en la Figura 18.26.

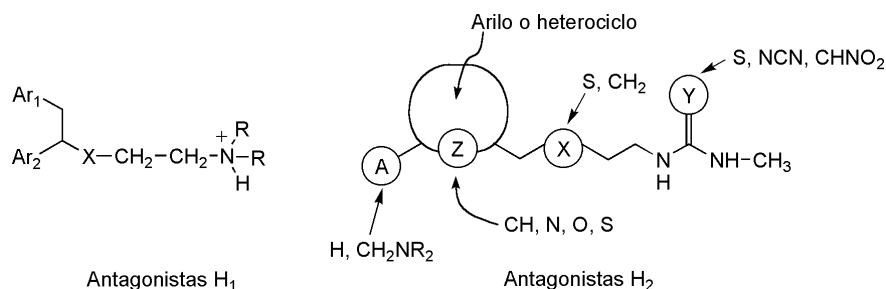


Figura 18.26. Diferencias estructurales entre antagonistas H_1 y H_2 .

En general, los antagonistas H_1 son compuestos con elevada lipofilia como consecuencia de los grupos arilo terminales. Por el contrario, los antagonistas H_2 son moléculas polares e hidrófilas debido, en gran medida, al elevado momento dipolar de los sustituyentes de la porción terminal de la cadena lateral. Dichos sustituyentes presentan, generalmente, sistemas π deslocalizados y escasamente ionizados a pH fisiológico. Por último, el mayor carácter hidrófilo de los antagonistas H_2 explica su menor penetración en el sistema nervioso central y la práctica ausencia de efectos a nivel central, un efecto secundario muy corriente en los antihistamínicos H_1 .

18.2. FÁRMACOS MODULADORES DE LA ADENOSINA

A pesar de la gran diversidad de acciones de la adenosina, la mayoría de los fármacos desarrollados hasta la fecha como moduladores de la misma se emplean por sus acciones periféricas como diuréticos y vasodilatadores.

Hasta la fecha se han caracterizado tres subtipos de receptores de la adenosina, denominados A_1 , A_2 y A_3 . La interacción con los receptores A_1 inhibe la adenilato ciclasa, mientras que la interacción con los receptores A_2 da lugar a su activación. Los receptores A_3 parecen estar implicados en procesos relacionados con la inflamación, la alergia y el asma.

18.2.1. Antagonistas de la adenosina

Los antagonistas de la adenosina mejor estudiados farmacológicamente son las *bases xánticas* (Figura 18.27), que muestran escasa afinidad por los distintos subtipos de receptores (antagonistas no selectivos).

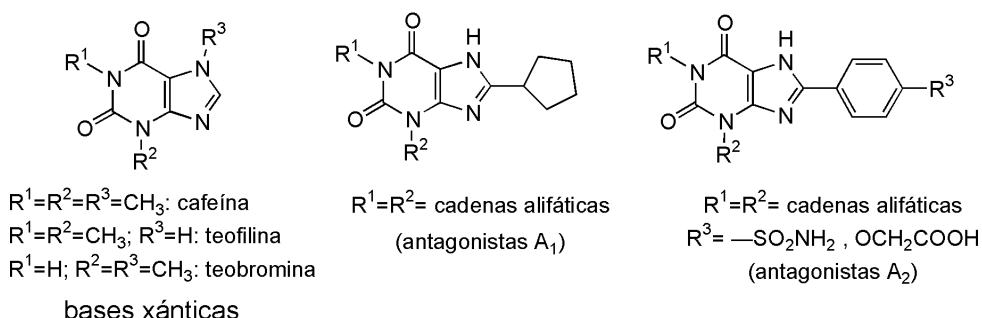


Figura 18.27. Antagonistas de la adenosina derivados de las bases xánticas.

Los antagonistas de los receptores A_1 en el riñón dan lugar a efectos diuréticos, por lo que suelen emplearse en el tratamiento de la hipertensión. Por otra parte, los antagonistas de los receptores A_2 periféricos dan lugar a vasodilatación, por lo que pueden considerarse fármacos complementarios de los anteriores en la terapia cardiovascular. La mayor parte de los antagonistas conocidos son derivados de las xantinas (Figura 18.27), aunque también se conocen otros antagonistas procedentes de modificaciones estructurales más profundas del sistema heterocíclico (Figura 18.28).

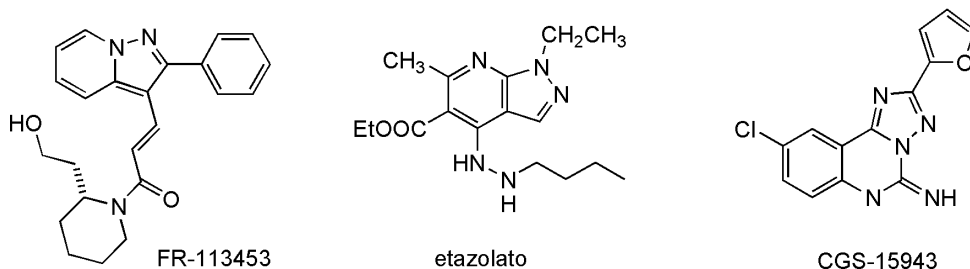


Figura 18.28. Otros antagonistas de la adenosina.

18.2.2. Agonistas de la adenosina

La mayoría de los agonistas de la adenosina conocidos son análogos estructurales de la adenosina sustituidos en el resto de adenina o en la posición 5' de la ribosa. En general, la introducción de sustituyentes sobre el grupo amino de la posición 6 de la adenina conduce a compuestos con selectividad A_1 , mientras que la sustitución sobre la posición 2 con grupos arilalquilo o arilamino suele incrementar la selectividad sobre los receptores A_2 (Figura 18.29).

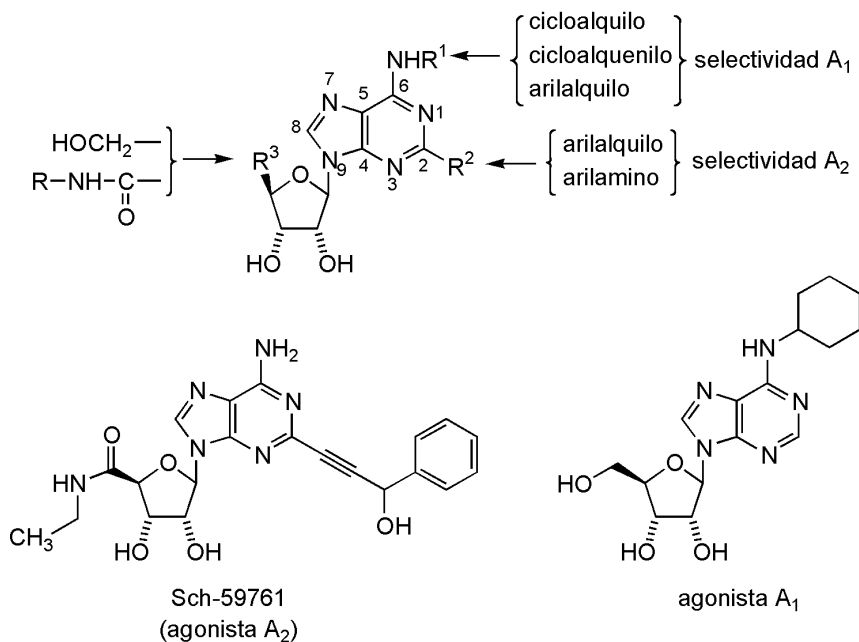


Figura 18.29. Agonistas de la adenosina.

Los agonistas de la adenosina a nivel periférico son compuestos útiles como antiarrítmicos. A nivel central, la adenosina es un inhibidor de la transmisión sináptica en distintas zonas del cerebro. Por ello, el desarrollo de agonistas centrales selectivos podrá dar lugar a compuestos útiles como neurolépticos.

18.2.3. Agonistas indirectos

Se incluyen en este grupo los inhibidores de la adenosina desaminasa y los inhibidores de la recaptación de adenosina. La adenosina desaminasa es la enzima que cataliza la degradación metabólica de la adenosina a inosina (Figura 18.30).

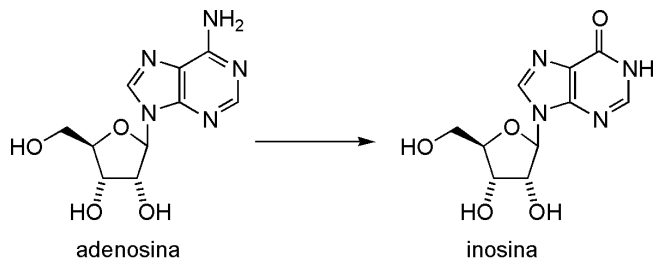


Figura 18.30. Conversión de la adenosina en inosina catalizada por la adenosina desaminasa.

La inhibición de esta enzima en la fibra del miocardio conduce a fármacos antianginosos, como el *dipiridamol* (Figura 18.31). En el Capítulo 29 se indicarán otras aplicaciones de los inhibidores de la adenosina desaminasa como antineoplásicos.

Los inhibidores de la recaptación de adenosina dan lugar a un aumento de los niveles de la neurohormona en las proximidades de sus receptores. Dentro de este grupo se incluyen fármacos como la *papaverina* o el *dilazep*, utilizados como vasodilatadores (Figura 18.31).

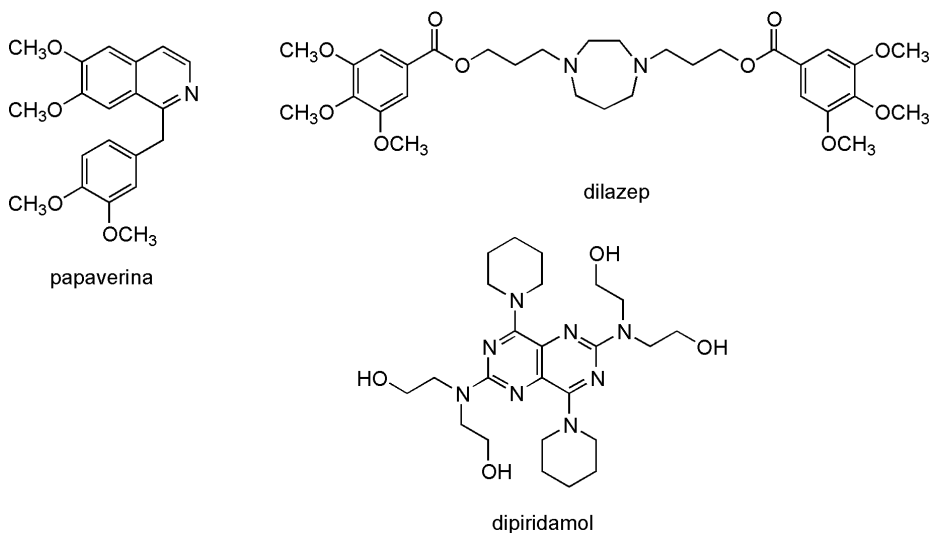


Figura 18.31. Agonistas indirectos de la adenosina.

Notas

1. El carácter neutro de la función tiourea se debe a la naturaleza atrayente de electrones del grupo C=S, cuyo efecto sobre los átomos de nitrógeno vecinos se traduce en una disminución de la basicidad en comparación con una función guanidina.

2. Este valor de pK_a es el correspondiente a la protonación del anillo de imidazol (Figura 18.4).
3. El tautómero mayoritario es el N^{π} -H, a diferencia de la histamina. La preferencia de la histamina hacia el tautómero N^{ϵ} -H se debe a que el átomo de nitrógeno del imidazol más próximo a la cadena lateral (N^{π}) experimenta en mayor medida el efecto inductivo atrayente de electrones de la cadena de 2-aminoetilo, extensamente ionizada a pH fisiológico. En consecuencia, el carácter básico de N^{π} es menor, en comparación con N^{ϵ} , por lo que será este último el que se protonará en mayor extensión.

Fármacos moduladores de las hormonas esteroideas

19.1. NATURALEZA Y BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS

Las hormonas esteroideas son derivados de los esteroides, un grupo de productos naturales que presentan en común el esqueleto tetracíclico del perhidrociclopenta[*a*]fenantreno con una determinada configuración en cada uno de sus centros estereogénicos (Figura 19.1).

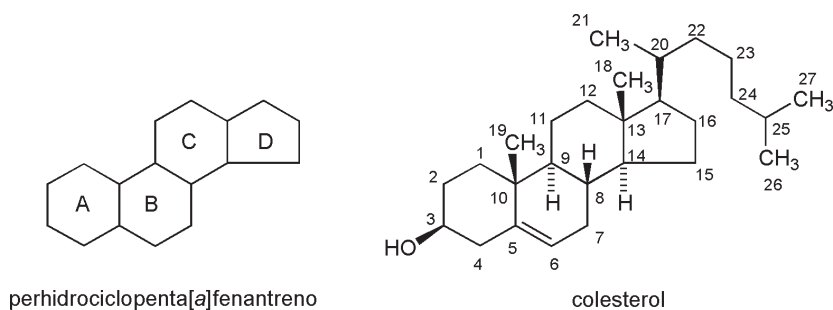


Figura 19.1. Esqueleto de los esteroides y del colesterol.

La gran similitud estructural entre las diversas hormonas esteroideas está justificada por su procedencia biosintética común a partir del *colesterol* (Figura 19.1). Por otra parte, la biosíntesis del colesterol tiene una gran importancia en los mamíferos, tanto por su función estructural como componente de la membrana plasmática, como por su conversión metabólica en los ácidos biliares y hormonas y su implicación en diversos trastornos cardiovasculares. Por otra parte, el 7-deshidrocolesterol es el precursor de la vitamina D a través de una serie de procesos metabólicos en la piel.

Las etapas iniciales en la biosíntesis del colesterol consisten en la condensación *reversible* de tres moléculas de acetato, en forma de acetil-CoA, para dar el 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA, Figura 19.2). La primera etapa *irreversible* de la secuencia biosintética es la reducción del HMG-CoA a ácido mevalónico, proceso catalizado por el enzima HMG-CoA reductasa. La inhibición selectiva de esta enzima es determinante en el control de la biosíntesis del colesterol, lo que se aprovecha terapéuticamente para el diseño de fármacos hipocolesterolémicos. La descarboxilación del pirofosfato del ácido mevalónico conduce al llamado «isopreno activo», una mezcla en equilibrio de pirofosfato de isopentenilo y pirofosfato de 3,3-dimetilalilo. La unión «cabeza-cola»¹ de estas dos unidades conduce al pirofosfato de geranilo, un monoterpeno (10 átomos de carbono) que, por incorporación de una unidad de isopreno activo y posterior dimerización, conduce al *escualeno*, un triterpeno² (Figura 19.2).

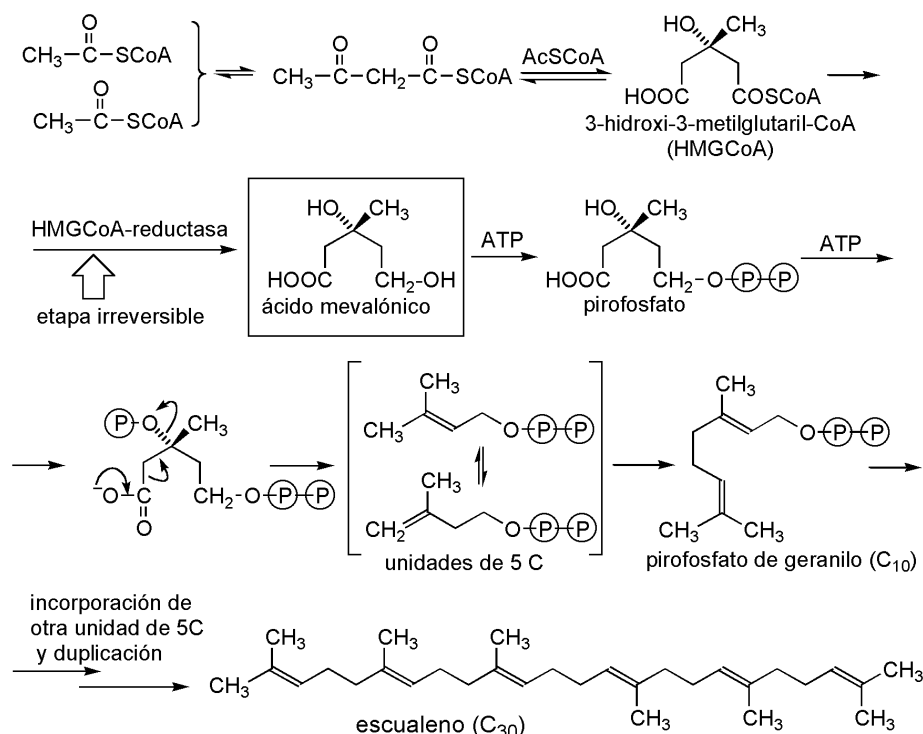


Figura 19.2. Biosíntesis del escualeno a partir del acetil-CoA.

La oxidación del escualeno, seguida de una serie de transposiciones de doble enlace y de tipo Wagner-Meerwein en cascada, conduce al *lanosterol*, un triterpeno que presenta el sistema tetracíclico de perhidrociclopenta[*a*]fenantreno³. Por pérdida de tres unidades de carbono, el lanosterol conduce al colesterol, un esteroide de 27 átomos de carbono con ocho centros estereogénicos (Figura 19.3).

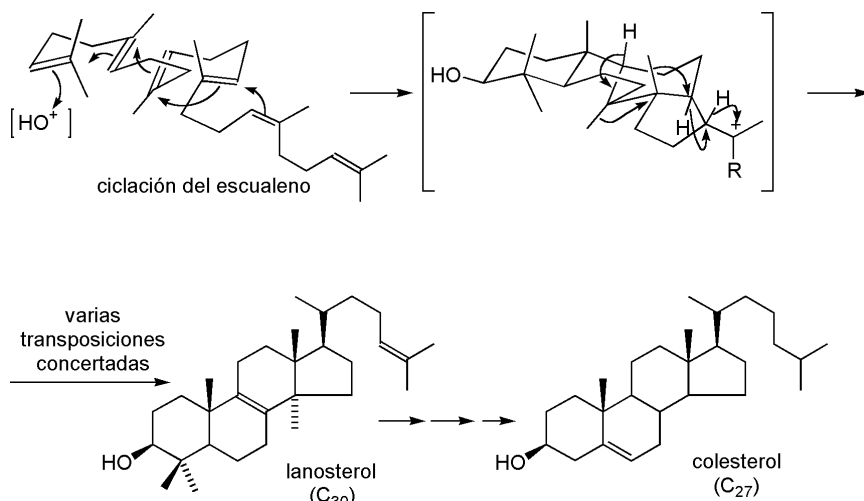


Figura 19.3. Biosíntesis del colesterol a partir del escualeno.

El colesterol es el precursor biosintético de las hormonas esteroideas. Así, por degradación enzimática de la cadena lateral, da lugar a la preñenolona que, por oxidación en C3 conduce a la progesterona, una de las hormonas sexuales femeninas que es, además, el precursor biosintético de las hormonas sexuales así como de los adrenocorticoides (Figura 19.4)⁴.

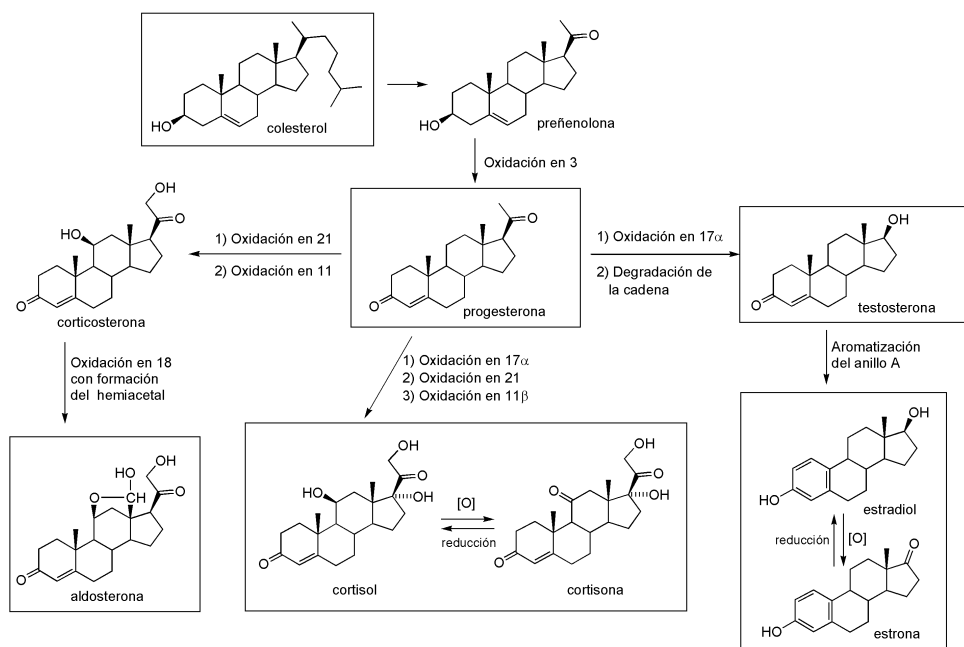


Figura 19.4. Biosíntesis de las hormonas esteroideas a partir del colesterol.

19.2. MODO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS

Las hormonas esteroideas son reguladoras de la expresión génica en las células diana a través de la formación de complejos con receptores específicos. Las investigaciones más recientes al respecto parecen corroborar la hipótesis de que los receptores de las hormonas esteroideas son proteínas específicas localizadas en el núcleo de las células diana, cuya asociación con la hormona da lugar a un complejo que interacciona con regiones concretas del DNA e inicia el proceso de transcripción a RNA mensajero y, en última instancia, la síntesis de proteínas (Figura 19.5).

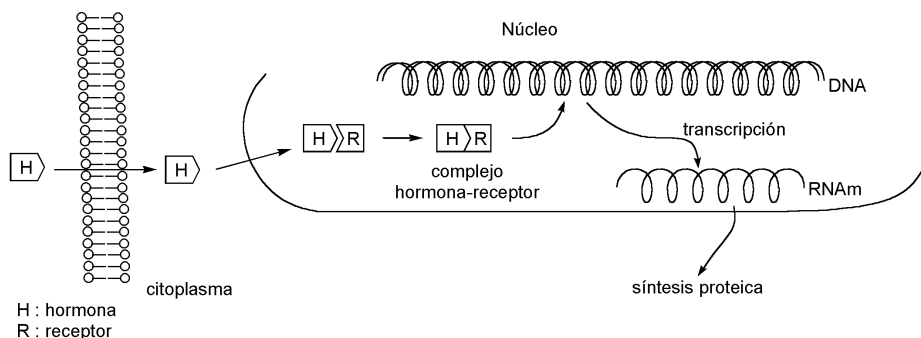


Figura 19.5. Modo de acción de las hormonas esteroideas.

19.3. ESTRÓGENOS

Los estrógenos constituyen un grupo de hormonas sexuales femeninas que se caracterizan por inducir el celo (o estro) en las hembras, además de ser responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios propios de este sexo. Químicamente, comprenden un grupo reducido de sustancias que se caracterizan por la presencia de un anillo A aromático y un grupo hidroxilo fenólico en posición 3. La *estrone* fue el primer compuesto con actividad estrogénica que se aisló a partir de fuentes naturales, en concreto de la orina de yeguas preñadas. Poco después se aislaron el *estradiol* y el *estriol*. Aunque los tres estrógenos muestran acción hormonal, el estradiol es el estrógeno más potente, mientras que la estrone y el estriol son, en realidad, dos de los metabolitos mayoritarios (Figura 19.6).



Figura 19.6. Estrógenos naturales.

19.3.1. Estrógenos semisintéticos

En las terapias de sustitución en las que se requiere la administración de estrógenos, el empleo de estradiol plantea algunos problemas; algunos de los más significativos son su falta de actividad por vía oral y su vida media plasmática relativamente corta tras la administración parenteral. Una manera de prolongar la acción estrogénica del estradiol ha consistido en el diseño de ésteres sobre las posiciones 3 y/o 17 β que, tras su administración parenteral, permiten la acumulación de la hormona en el tejido adiposo y su liberación lenta y sostenida al plasma (acción «dépôt»). Una vez en el plasma, la hidrólisis metabólica del éster por las esterasas plasmáticas conduce a la forma activa (estradiol) que, de este modo, alcanza niveles plasmáticos más eficaces y sostenidos⁵.

Los ésteres más corrientemente utilizados suelen ser derivados de ácidos grasos o ésteres de ácidos carboxílicos de cadena lineal, de forma que se alcance una lipofilia lo suficientemente elevada como para asegurar la acumulación en el tejido adiposo. En la Figura 19.7 se indican algunos ejemplos representativos.

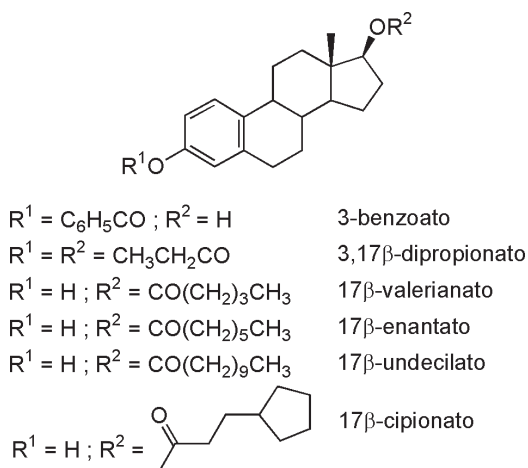


Figura 19.7. Profármacos del estradiol.

Como ya se ha mencionado, una de las mayores limitaciones del estradiol es la escasa actividad por vía oral derivada de su inactivación metabólica a nivel gastrointestinal. Por otra parte, aunque el grado de absorción intestinal es importante, el estradiol se inactiva rápidamente en el hígado (efecto de primer paso) por oxidación metabólica a estrona. Dado que la oxidación del grupo hidroxilo secundario de la posición 17 β es uno de los procesos metabólicos más importantes, la introducción de sustituyentes adecuados sobre la posición 17 α ha permitido la obtención de estrógenos semisintéticos más resistentes al metabolismo y, en consecuencia, adecuados para su administración por vía oral. El fundamento químico de esta farmacomodulación se basa en el carácter de alcohol terciario, y por tanto no oxidable, del análogo estrogénico así obtenido (Figura 19.8).

Algunos productos naturales de origen vegetal muestran también acción estrogénica como, por ejemplo, la *genisteína* y el *cumestrol* (Figura 19.10). Como en los derivados del estilbeno, estas moléculas presentan grupos hidroxilo a una distancia equivalente a la del estradiol en una estructura plana.

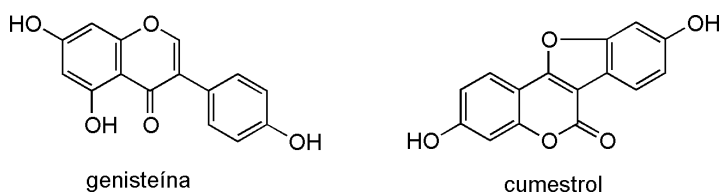


Figura 19.10. Estrógenos no esteroideos de origen natural.

19.3.3. Antagonistas de los estrógenos

Los antagonistas de los estrógenos, o antiestrógenos, suelen emplearse por su capacidad para modificar los procesos reproductivos o bien en el tratamiento de los cánceres de mama dependientes de estrógenos. Uno de los grupos estructurales más importantes que presentan dicha actividad es el de los derivados del trifeniletileno. El *tamoxifeno* y la *nafoxidina* (Figura 19.11) actúan formando complejos no funcionales con los receptores naturales de los estrógenos. Estos fármacos se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos. Un modo de acción distinto es el del *clomifeno*. Se trata de un compuesto con actividad antiestrogénica parcial que da lugar a la inhibición del control por retroalimentación (*feed-back*) de la producción de estrógenos. El resultado es el aumento de los niveles y la consiguiente inducción de la ovulación.

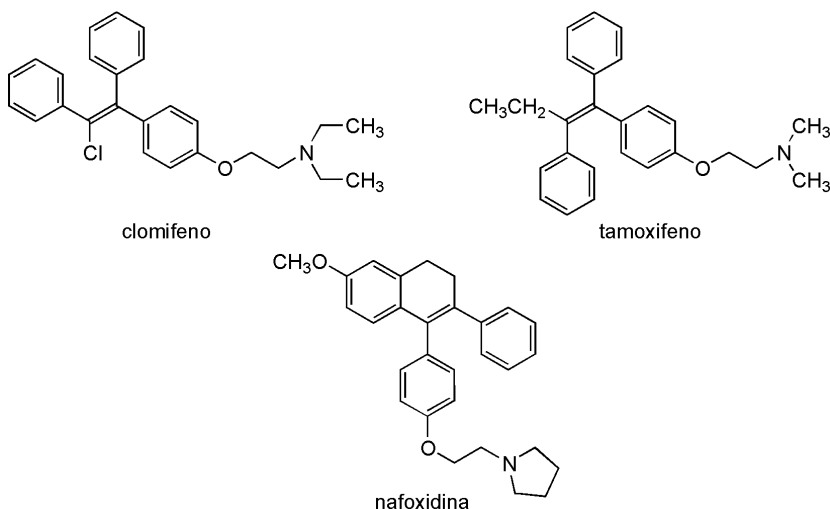


Figura 19.11. Antiestrógenos derivados del trifeniletileno.

Los derivados hidroxilados (monohidroxitamoxifeno) o los metabolitos resultantes de hidroxilación aromática son más eficaces como antiestrógenos que los compuestos originales.

Los inhibidores de la enzima aromatasa (Capítulo 20) se emplean con fines terapéuticos semejantes, aunque presentan un modo de acción distinto del de los antiestrógenos considerados en este apartado.

19.4. PROGESTÁGENOS

El progestágeno natural es la *progesterona* (Figura 19.12), cuya función principal es el mantenimiento del embarazo y la supresión de la ovulación. Terapéuticamente, los progestágenos se emplean en la prevención del aborto espontáneo, en el tratamiento de desórdenes menstruales y como anovulatorios en asociaciones con estrógenos. Al igual que el estradiol, la progesterona es poco activa por vía oral, principalmente como consecuencia de su degradación metabólica por oxidación en la cadena lateral de C17.

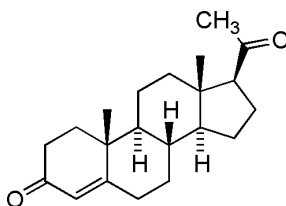


Figura 19.12. Progesterona.

Las modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre la progesterona con la finalidad de obtener análogos activos por vía oral se resumen en la Figura 19.13.

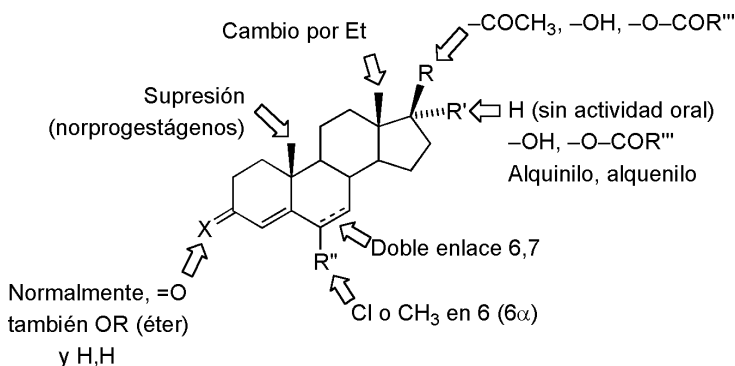


Figura 19.13. Principales modificaciones en los esteroides progestágenos.

19.4.1. Derivados de la progesterona

Uno de los primeros análogos de la progesterona que mostró una cierta actividad por vía oral fue la 17 α -acetoxiprogesterona, estructuralmente relacionada con un análogo más lipófilo, la 17 α -caproiloxiprogesterona, que se emplea frecuentemente como forma de liberación sostenida por vía intramuscular. La introducción simultánea de sustituyentes sobre C17 α y sobre la posición alílica C6 conduce a análogos más estables metabólicamente. El bloqueo de la posición alílica contribuye a la estabilización metabólica del compuesto. En función de la lipofilia de los sustituyentes, se obtienen progestágenos con distinto perfil farmacológico y farmacocinético, si bien presentan actividad por vía oral en todos los casos. En la Figura 19.14 se indican algunos de los progestágenos más representativos de este grupo.

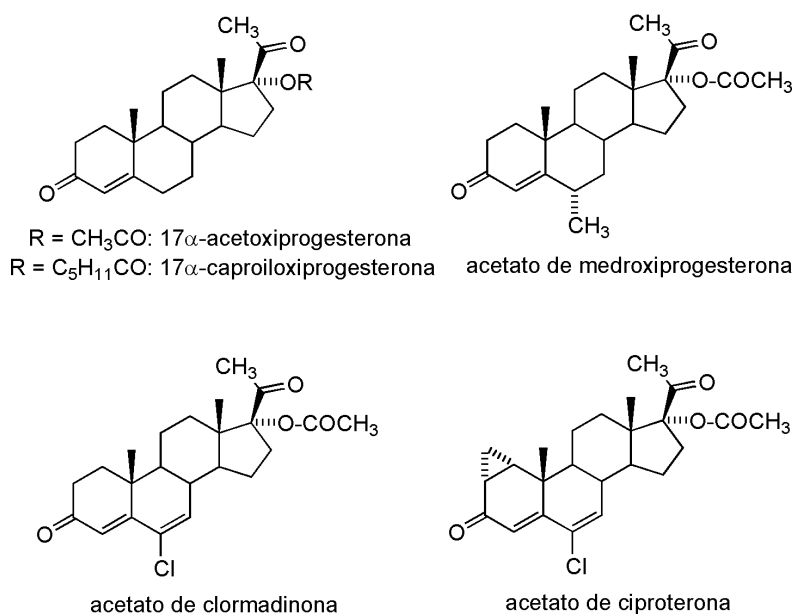


Figura 19.14. Progestágenos análogos de la progesterona.

19.4.2. Derivados del 17 α -alquilandrostando

El primer progestágeno de este grupo, la *etisterona* (Figura 19.15), procede de un programa de búsqueda de andrógenos activos por vía oral. Por posteriores modificaciones se obtuvo la *dimetisterona*, un progestágeno más potente. En ambos casos, la actividad por vía oral se debe al bloqueo de la oxidación metabólica de la posición 17, en la que se encuentra un alcohol terciario. Estos análogos suelen presentar efectos secundarios androgénicos, dada su similitud estructural con la testosterona (Apartado 19.5).

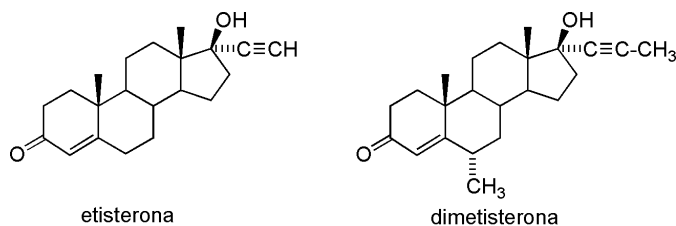


Figura 19.15. Progestágenos derivados de 17 α -alquinilandrostanos.

19.4.3. Derivados del 17 α -alquinil-19-norandrostando

Proceden de la eliminación del grupo metilo angular C19 de los análogos descritos en el apartado anterior. Estudios previos ya habían demostrado que la eliminación de dicho grupo en la progesterona (19-norprogesterona), aumentaba la actividad progestágena unas diez veces en comparación con la hormona natural. Este tipo de análogos son interesantes por carecer prácticamente de efectos androgénicos y estrogénicos, si bien algunos de ellos muestran una actividad progestágena inferior a la de la progesterona.

Otros análogos de este grupo estructural han permitido demostrar que el sistema de 4-en-3-ona del anillo A tampoco es esencial para la actividad progestágena. Ejemplos de ello son el *noretinodrel* (isomerización del doble enlace a C5-C10) y el *linestrenol* (reducción a metileno del grupo carbonílico en C3). En la Figura 19.16 se indican algunos de los progestágenos activos por vía oral más representativos de este grupo.

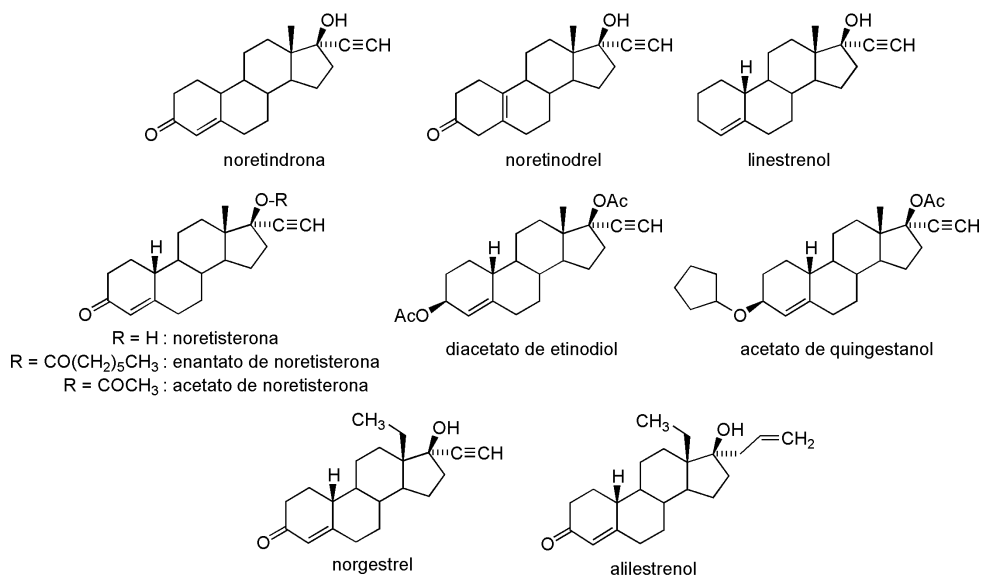


Figura 19.16. Progestágenos derivados de 17 α -alquinil-19-norandrostandos.

El desarrollo de análogos de la progesterona activos por vía oral impulsó la utilización de estos fármacos como *anticonceptivos orales* en asociación con los estrógenos activos por vía oral indicados en el Apartado 19.3.1 (Figura 19.8).

19.4.4. Antagonistas de los progestágenos

Desde un punto de vista fisiológico, los antagonistas de los progestágenos pueden considerarse compuestos con un interés terapéutico potencial como anticonceptivos. Aunque durante las últimas décadas se han dedicado notables esfuerzos en este campo, han sido pocos los antagonistas de progestágenos que han alcanzado utilidad terapéutica. Entre ellos, merecen consideración la *mifepristona* y la *onapristona* (Figura 19.17), que se caracterizan por interrumpir la implantación del óvulo fecundado. Además de su uso como inductores del aborto, estos antiprogestágenos han mostrado cierta utilidad terapéutica en el tratamiento de determinados tipos de cáncer de mama.

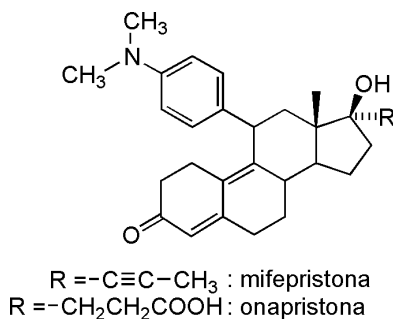


Figura 19.17. Antagonistas de los progestágenos.

19.5. ANDRÓGENOS

Las hormonas sexuales con acción androgénica son la *testosterona* (Figura 19.18) y su metabolito de reducción, la 5α -dihidrotestosterona. Son responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos (acción virilizante), así como de la retención de nitrógeno por aumento de la síntesis proteica (acción anabolizante), entre otras funciones metabólicas. Las aplicaciones terapéuticas de la testosterona se centran en las dos acciones indicadas, administrándose tanto a pacientes con insuficiencia de testosterona en terapias de sustitución (especialmente para favorecer el desarrollo en la pubertad), así como a individuos en los que se requiere potenciar su capacidad anabolizante⁶.

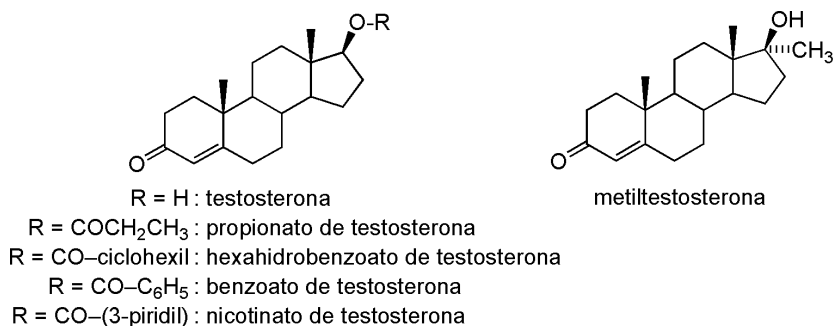


Figura 19.18. Testosterona y derivados empleados como virilizantes.

En las terapias de sustitución, el empleo de testosterona presenta el inconveniente de su rápida metabolización hepática por oxidación del grupo hidroxilo en C17 β , lo que impide su uso por vía oral. En la práctica, se emplean ésteres de elevada lipofilia (Figura 19.18) que se administran por vía intramuscular como formas de acción retardada, lo que permite un régimen de dosificación más cómodo.

En cuanto a los andrógenos activos por vía oral, la introducción de sustituyentes en C17 α origina análogos más estables metabólicamente, como la metiltestosterona (Figura 19.18), si bien la introducción de cadenas más largas conduce a compuestos progresivamente menos activos.

19.5.1. Anabolizantes semisintéticos

La mayor parte de las modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre la testosterona, se han dirigido hacia la búsqueda de análogos con acción predominantemente anabolizante. Aunque no se ha conseguido un anabolizante desprovisto de efectos virilizantes, algunas de las familias más representativas son las siguientes:

a) Análogos de la testosterona

Son derivados del androstano en los que la modificación estructural puede darse tanto en el esqueleto carbonado como en la naturaleza de los sustituyentes (Figura 19.19).

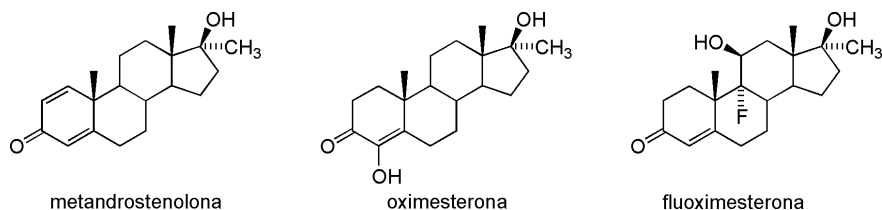


Figura 19.19. Anabolizantes derivados de la testosterona.

En la *fluoximesterona* se ha introducido un átomo de flúor en C9 α y un grupo hidroxilo en C11 β , lo que aumenta tanto el carácter anabolizante como el androgénico, con una ligera selectividad por el primero de ellos. En consecuencia, su uso preferente es como anabolizante por vía oral, debido al bloqueo metabólico del grupo hidroxilo en C17 β . La *metandrostenolona* presenta como modificación estructural la presencia de un doble enlace adicional entre C1 y C2, lo que conduce a una marcada selectividad como anabolizante. El origen de esta selectividad parece estar en la alteración conformacional del anillo A, distorsionado con respecto a la testosterona como consecuencia del doble enlace adicional. Como en el caso anterior, el compuesto es activo por vía oral debido al bloqueo de la posición C17 α . Por último, la *oximesterona* es un anabolizante con elevada selectividad y activo por vía oral.

b) Anabolizantes derivados de la 5 α -dihidrotestosterona

Derivan de la reducción del doble enlace C4-C5 de la testosterona juntamente con la introducción de sustituyentes diversos sobre el anillo A. En todos los casos, se trata de derivados de la serie 5 α , lo que resulta esencial para la actividad farmacológica. En la Figura 19.20 se indican algunos de los compuestos más representativos de este grupo, en los que se encuentran tanto anabolizantes activos por vía oral (*oxandrolona*, *oximetolona* y *estanazolol*), así como otros activos únicamente por vía parenteral (*metenolona* y *drostanolona*).

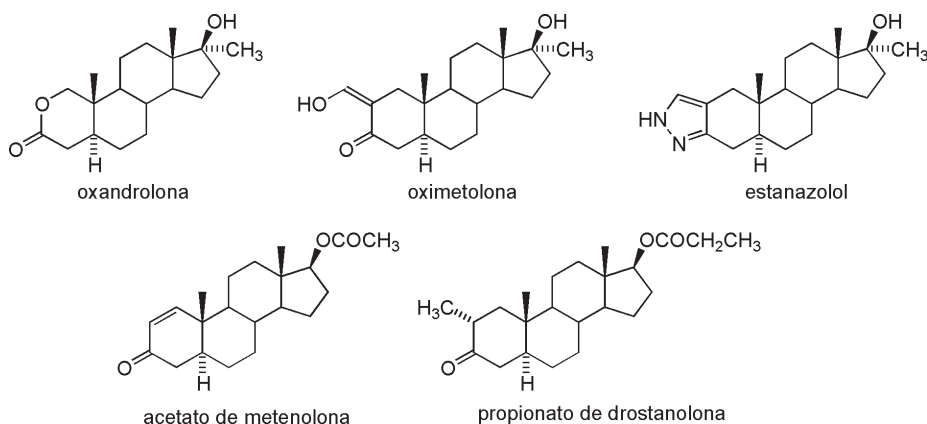


Figura 19.20. Anabolizantes de la serie 5 α .

c) Anabolizantes derivados de 19-norandrógenos

Los andrógenos que carecen del grupo metilo angular C19 constituyen la última de las familias de anabolizantes selectivos. Aunque la acción anabolizante no es mayor que la de la testosterona, la selectividad se debe a su reducida acción androgénica. En la Figura 19.21 se indican algunos de los anabolizantes más representativos de este grupo.

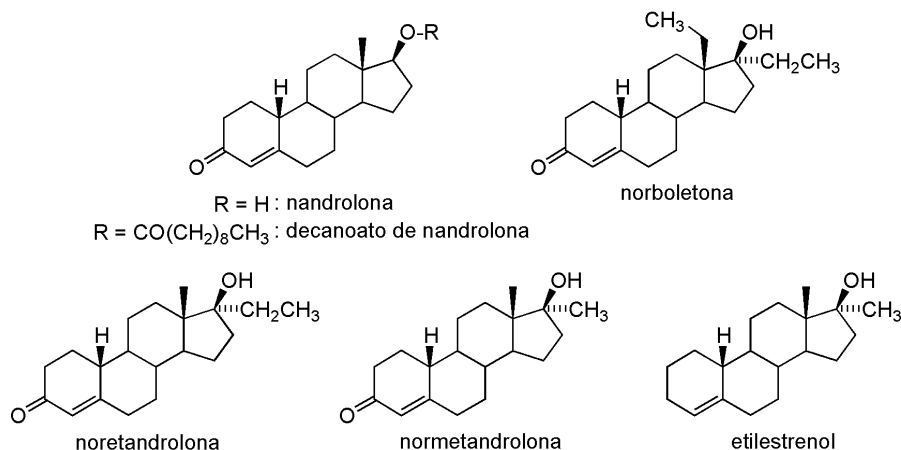


Figura 19.21. Anabolizantes derivados de 19-norandr6genos.

En general, estos anabolizantes presentan un cierto car6cter estrog6nico como efecto secundario. Ello es atribuible a los metabolitos resultantes de la aromatizaci6n del anillo A, proceso favorable debido a la ausencia del grupo metilo angular C19. En algunos casos, como en la *noretandrolona*, se observan asimismo efectos secundarios de tipo progest6geno debido a su estrecha relaci6n estructural con la noretisterona, un 17α -alquinil-19-norandrostando (apartado 19.4.3. y Figura 19.16).

A modo de resumen, en la Figura 19.22 se indican las modificaciones m6s significativas llevadas a cabo sobre la testosterona.

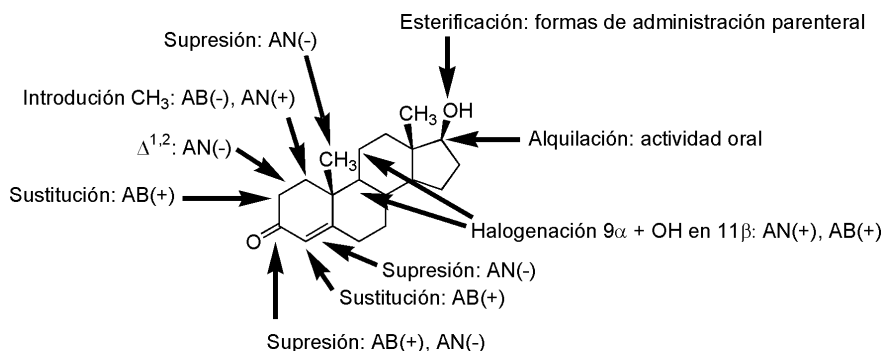


Figura 19.22. Farmacomodulaci6n de la testosterona; (AB): acci6n anabolizante; (AN): acci6n virilizante.

19.5.2. Antagonistas de los andr6genos (antiandr6genos)

Los antiandr6genos que se incluyen en este apartado se caracterizan por competir con la 5α -dihidrotestosterona, un metabolito m6s potente como an-

drogénico que la propia testosterona, sobre los receptores específicos de sus células diana. Se trata, por tanto, de antagonistas competitivos, la mayoría de los cuales son de naturaleza esteroidea, como el *acetato de ciproterona* (que también se emplea como progestágeno —Figura 19.14—) o el WIN 49596. Sin embargo, recientemente se han introducido compuestos no relacionados estructuralmente con los esteroides, tales como la *flutamida* o su metabolito de hidroxilación, más potente y selectivo que el fármaco precursor. Todos ellos se utilizan en el tratamiento del cáncer de próstata. En la Figura 19.23 se muestran las estructuras de los antiandrógenos indicados.

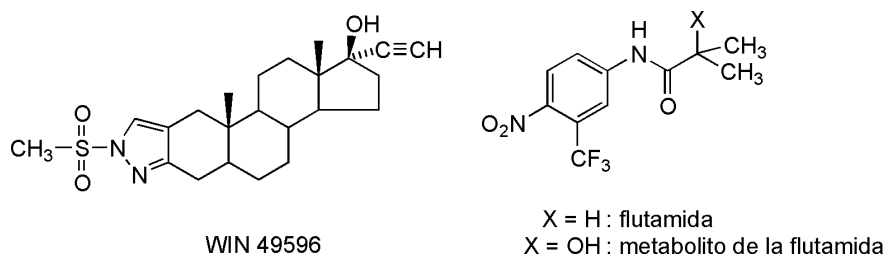


Figura 19.23. Antiandrógenos antagonistas competitivos de la 5-DHT.

En el Capítulo 20 se considerarán otros antiandrógenos basados en la inhibición de la enzima 5α -reductasa, que cataliza la reducción de la testosterona a 5α -dihidrotestosterona.

19.6. GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides comprenden un grupo de hormonas de núcleo esteroideo que se biosintetizan en la corteza suprarrenal. Intervienen en una gran diversidad de procesos metabólicos, siendo la *hidrocortisona* o *cortisol* la hormona más potente. Uno de sus metabolitos de oxidación, la *cortisona*, muestra también propiedades glucocorticoides ya que puede revertir metabólicamente a cortisol (Figura 19.24).

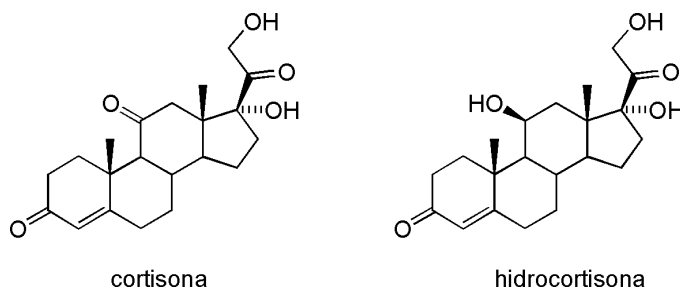


Figura 19.24. Hormonas con actividad glucocorticoide.

A pesar de ser responsables de gran cantidad de efectos fisiológicos, la utilidad terapéutica de los glucocorticoides se ciñe prácticamente a sus efectos como *antiinflamatorios* y como *antialérgicos*. Ambos efectos derivan de la inhibición de la biosíntesis de ácido araquidónico, precursor metabólico de las prostaglandinas y de los leucotrienos (Capítulo 22). En realidad, los glucocorticoides son inhibidores de la fosfolipasa A_2 , enzima que interviene en la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana para dar lugar a ácido araquidónico (Figura 19.25).

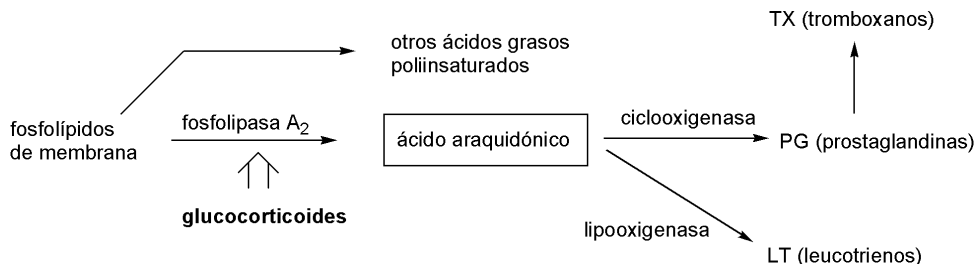


Figura 19.25. Inhibición de la fosfolipasa A_2 por los glucocorticoides.

Al quedar inhibida la liberación de ácido araquidónico, las rutas biosintéticas que parten de él quedan igualmente bloqueadas, lo que se traduce en una disminución tanto de mediadores de la inflamación (prostaglandinas) como de mediadores de procesos anafilácticos (leucotrienos). De todas formas, los efectos secundarios de los glucocorticoides son múltiples, destacando los de tipo mineralcorticoide (retención de Na^+ y excreción de K^+), por lo que no suelen ser los fármacos de elección para tratamientos crónicos.

La mayor parte de las modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre la hidrocortisona se han orientado hacia la búsqueda de nuevos glucocorticoides más potentes como antiinflamatorios y con menores efectos mineralcorticoide. En la Figura 19.26 se indican algunos de los procesos de farmacomodulación más interesantes en este sentido.

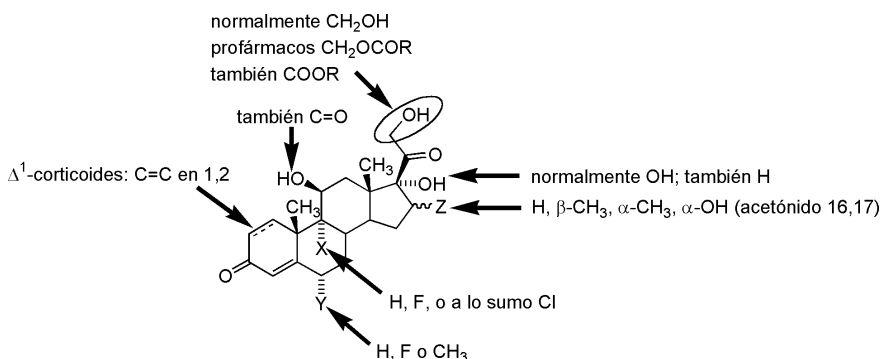


Figura 19.26. Principales modificaciones moleculares de los glucocorticoides.

De entre las modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre los glucocorticoides, una de las más interesantes es la introducción de un doble enlace adicional entre las posiciones 1 y 2 (Δ -corticoides). Esta modificación se traduce tanto en un aumento del carácter antiinflamatorio como en una disminución del carácter mineralcorticoide. Desde un punto de vista estructural, la introducción del doble enlace C1-C2 comporta un cambio en la geometría del anillo A, que pasa de una semisilla a un bote plano (Figura 19.27).

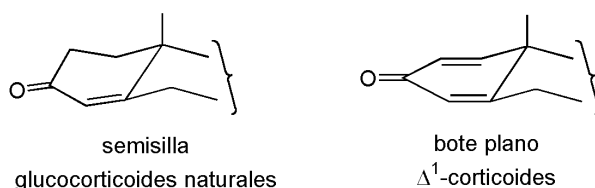


Figura 19.27. Cambio conformacional del anillo A como consecuencia de la introducción de un doble enlace entre C1 y C2.

La *prednisona* y la *prednisolona* (Figura 19.28) son dos de los Δ -corticoides más representativos. Son más potentes que la cortisona y la hidrocortisona, respectivamente, lo que permite el empleo de dosis más bajas en el tratamiento de la artritis reumatoide.

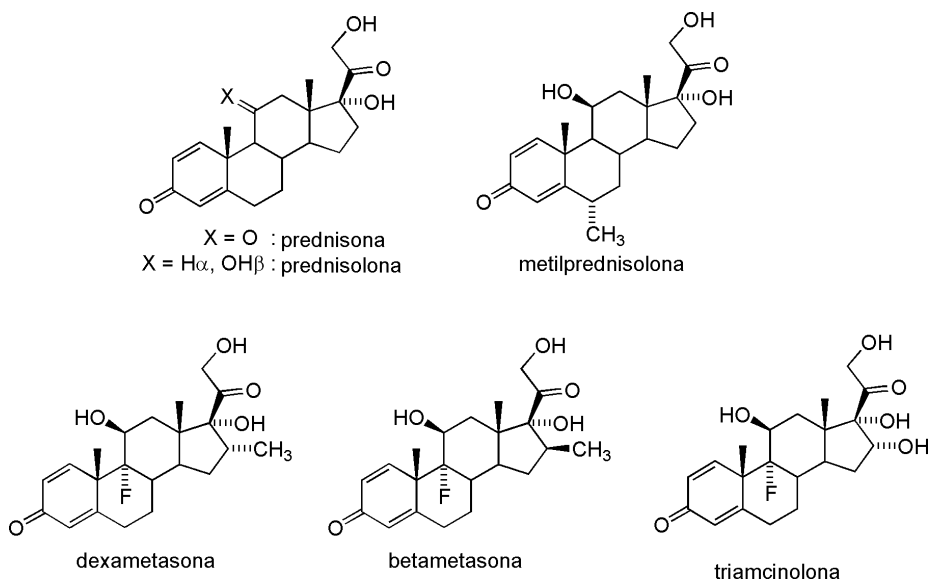


Figura 19.28. Ejemplos de Δ -corticoides.

Otra farmacomodulación interesante es la introducción de un átomo de flúor en posición C9 α . En general, esta modificación da lugar a un aumento del carácter glucocorticoide del esteroide, lo que se ha atribuido a la mayor acidez del grupo hidroxilo en C11 β que, de este modo, aumenta su capacidad de aso-

ciación con la diana biológica por formación de enlaces de hidrógeno. Por otra parte, el átomo de flúor también parece responsable de la mayor estabilidad frente a la oxidación metabólica mostrada por el grupo hidroxilo en C11 β . Estos efectos también se observan, aunque en menor medida, por introducción en C9 α de otros halógenos como el cloro o el bromo. Por último, indicaremos que la introducción de un átomo de flúor en posición 6 α también aumenta la actividad glucocorticoide, aunque menos que en C9 α .

Otra posición susceptible de farmacomodulación es la C16. Los grupos más frecuentes suelen ser metilo (en α y en β) e hidroxilo (generalmente en posición α). En todos los casos, los grupos en C16 suelen reducir la velocidad de metabolización de la cadena lateral en C17, así como el carácter mineralcorticoide. Por otra parte, el grupo C16 α OH puede aprovecharse, conjuntamente con el grupo C17 α OH, para formar derivados liposolubles útiles para la administración tópica de glucocorticoides en forma de pomadas o como formas de depósito de administración parenteral. Tal es el caso del *acetónido de triamcinolona* o del *acetónido de fluocinolona*. En la Figura 19.29 se muestran algunos ejemplos de glucocorticoides representativos de las farmacomodulaciones indicadas.

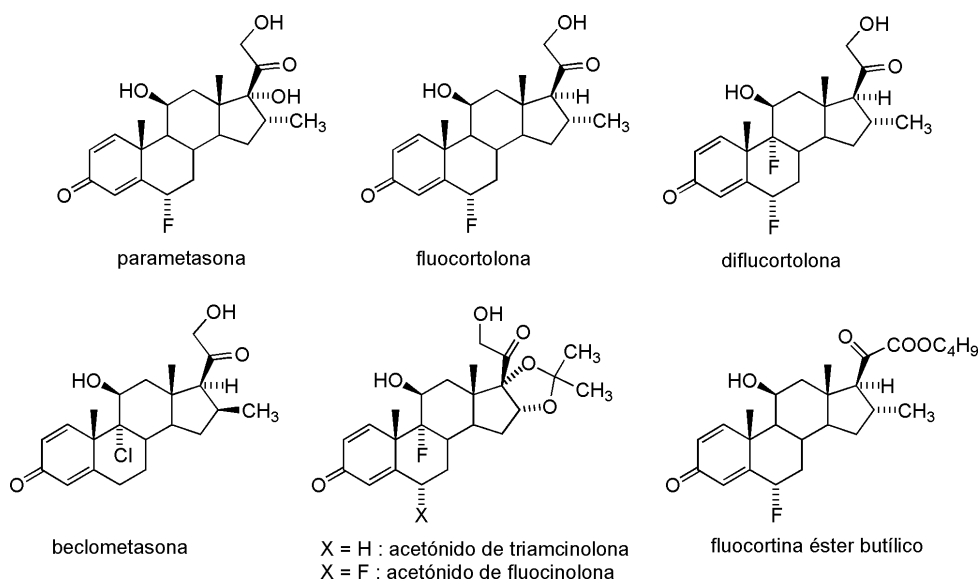


Figura 19.29. Algunos halocorticoides representativos.

19.7. MINERALCORTICOIDES

La hormona con acción mineralcorticoide es la *aldosterona*. Debido a la presencia del grupo hidroxilo en C11 β , la aldosterona suele existir en forma del correspondiente hemiacetal, en equilibrio con la forma hidroxialdehídica (Figura 19.30).

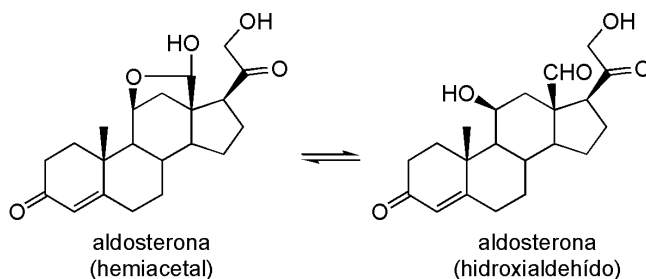


Figura 19.30. Aldosterona en equilibrio con la forma hemiacetálica.

Los esteroides con acción mineralcorticoide se emplean en terapias de sustitución en casos de insuficiencia suprarrenal, como en la enfermedad de Addison. Puesto que la aldosterona no es adecuada para su administración oral, suele recurrirse a análogos más estables químicamente, muchos de ellos resultantes de la farmacomodulación de los glucocorticoides, en los que predominan los efectos mineralcorticoides. En la Figura 19.31 se indican algunos de los más representativos.

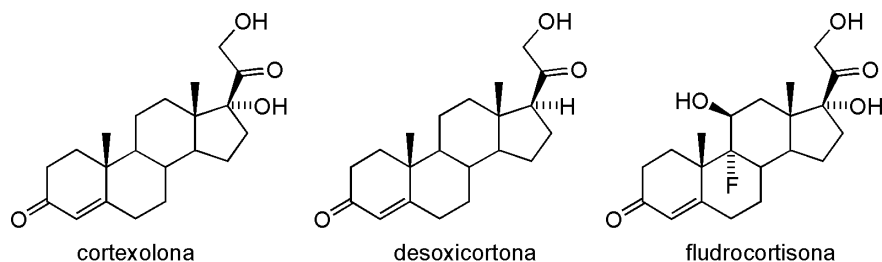


Figura 19.31. Mineralcorticoides de uso frecuente.

19.7.1. Antagonistas de los mineralcorticoides

La *espironolactona* (Figura 19.32) es uno de los antagonistas de los mineralcorticoides de uso más frecuente. Actúa bloqueando los receptores de la aldosterona en el riñón, lo que da lugar a un efecto diurético asociado a un aumento en la excreción de Na^+ y a una retención de K^+ .

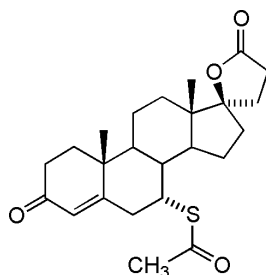
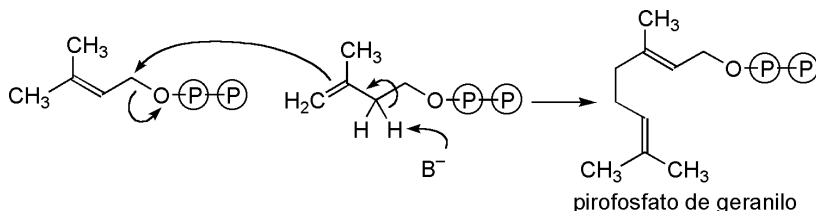


Figura 19.32. Espironolactona.

Notas

1. Por convenio, se denomina «cabeza» a la porción del doble enlace del pirofosfato de isopentenilo, mientras que la «cola» se asocia al carbono alílico del pirofosfato de 3,3-dimetilalilo. En consecuencia, la formación del pirofosfato de geranilo puede interpretarse como resultado de la unión formal «cabeza-cola» de dos unidades de isopreno activo, como se indica en la figura siguiente.



2. Los terpenos comprenden un amplio grupo de productos naturales que proceden de la condensación de unidades de «isopreno activo». Son abundantes en las plantas, especialmente en las flores y en los frutos. Se suelen obtener en forma de «aceites esenciales» y constituyen una de las materias primas más importantes en perfumería. Estructuralmente, se clasifican en función del número de átomos de carbono como monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}), triterpenos (C_{30}) y tetraterpenos (C_{40}).
3. La diferencia estructural más importante entre los triterpenos y los esteroides está en el número de átomos de carbono. Así, mientras que los triterpenos tienen un número fijo de 30 átomos de carbono, en los esteroides el número máximo de átomos de carbono nunca es superior a 29, si bien puede ser inferior.
4. Para un estudio completo de la nomenclatura de los esteroides, remitimos al lector al *Manual de nomenclatura química sistemática de los fármacos*, de D. Mauleón y A. Delgado, Promociones y Publicaciones Universitarias, Barcelona, 1987.
5. Una formulación reciente del propio estradiol, que se utiliza en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, es el parche dérmico. Colocado en el abdomen, libera la hormona de forma continua y permite restablecer los niveles fisiológicos.
6. De entre los efectos anabolizantes, el aumento de la masa muscular suele ser el más interesante terapéuticamente. Sin embargo, durante los últimos años se ha levantado gran controversia respecto al empleo de estos fármacos con fines no terapéuticos en atletas de alta competición.

Inhibidores de la biosíntesis de esteroides

Como ya se indicó en el capítulo anterior, los esteroides comprenden un grupo de productos naturales de extraordinaria importancia tanto en el reino animal como en el vegetal. Desde un punto de vista farmacológico, desempeñan un papel fundamental en diversos procesos reguladores, fundamentalmente como hormonas. No es extraño, por tanto, que los compuestos capaces de interferir en alguno de los procesos de la biosíntesis de esteroides puedan resultar potencialmente interesantes como fármacos.

En este capítulo se desarrollan los aspectos más sobresalientes de algunas de las familias de fármacos que deben su utilidad terapéutica a la inhibición de la biosíntesis de esteroides. Como veremos a continuación, el abanico terapéutico que se deriva de ello es amplio, incluyendo antihipercolesterolémicos (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), antifúngicos (inhibidores de la 14 α -desmetilasa), y diversos antineoplásicos con utilidad en el tratamiento de ciertos tipos de cánceres dependientes de estrógenos (inhibidores de la aromatasa) o de andrógenos (inhibidores de la 5 α -reductasa e inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa).

20.1. INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA

Al considerar el esquema general de la biosíntesis de esteroides (Capítulo 19), se indicó el papel esencial que desempeña el colesterol como precursor biogénico de las hormonas sexuales, la aldosterona, el cortisol, los ácidos biliares y la vitamina D. Por otra parte, aunque el colesterol es un componente esencial en la estructura de la membrana celular, sus niveles elevados en plasma (hipercolesterolemia) están directamente relacionados con la incidencia

de patologías cardiovasculares. Una de las más frecuentes es la hiperlipoproteíemia, en la que el colesterol está asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), responsables de la formación de depósitos, denominados ateromas, en los vasos sanguíneos¹. Estos depósitos están relacionados con el desarrollo de la arteriosclerosis y, en última instancia, con la aparición de trastornos coronarios graves que representan una de las causas más importantes de mortalidad en los países occidentales. Aunque más de la mitad del colesterol circulante en plasma proviene de la dieta y, en consecuencia, sus niveles plasmáticos guardan relación con los hábitos alimenticios, se han desarrollado fármacos capaces de inhibir su biosíntesis, lo que representa un complemento eficaz en la prevención de muchas de las patologías cardiovasculares.

La biosíntesis del colesterol es un proceso complejo que requiere más de veinte etapas a partir del acetil-CoA. De entre ellas, la etapa determinante de la velocidad del proceso es la conversión del 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) en ácido mevalónico, proceso catalizado por el enzima HMG-CoA reductasa (Figura 20.1).

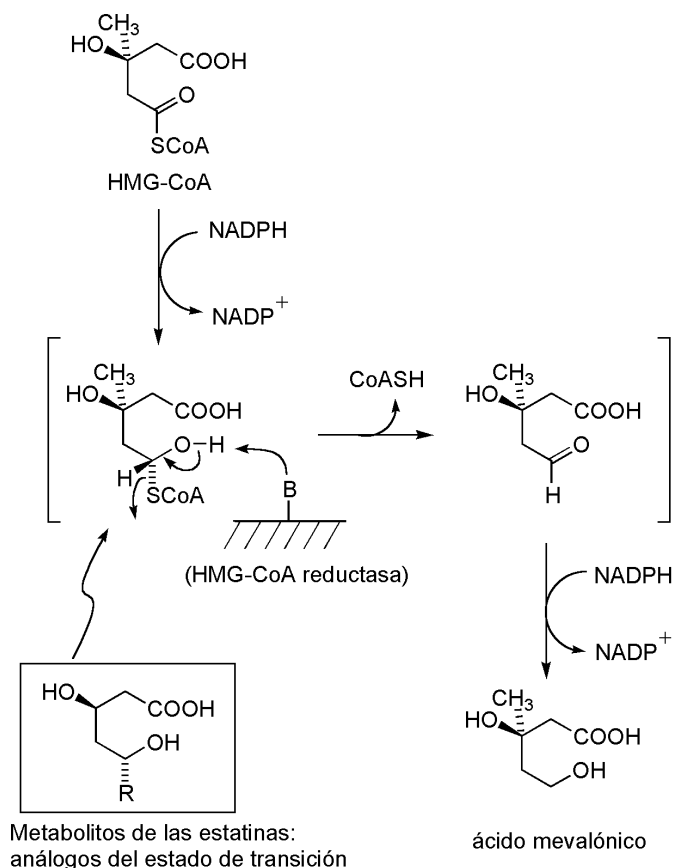


Figura 20.1. Biosíntesis del ácido mevalónico.

20.1.1. Estatinas

A partir de un proceso de cribado de metabolitos procedentes de más de 8.000 cepas de microorganismos, se identificaron una serie compuestos capaces de inhibir la biosíntesis de esteroides *in vivo*. Uno de los más activos resultó ser la *compactina*, aislado de cultivos de *Penicillium brevicompactum*. Un segundo principio, más activo que el anterior fue la *lovastatina*, aislado, entre otros, a partir de cultivos de *Aspergillus terreus* (Figura 20.2).

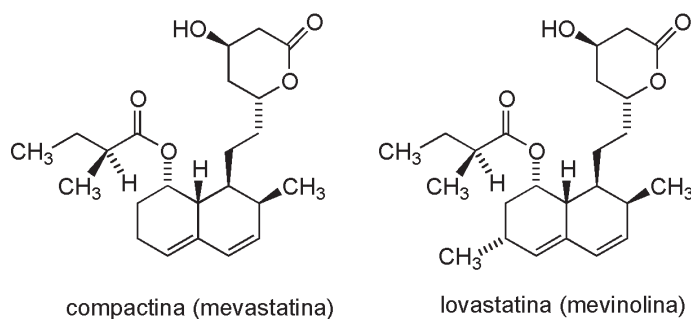


Figura 20.2. Estatinas naturales.

Estos compuestos, conocidos genéricamente como *estatinas*, son *inhibidores competitivos reversibles del enzima HMG-CoA reductasa*. La afinidad que muestra la enzima frente a las estatinas es varias miles de veces superior en comparación con la exhibida frente al sustrato natural. Por otra parte, las estatinas son *selectivas* frente a este enzima y no interfieren en ningún otro punto con la biosíntesis del colesterol.

Aunque, a primera vista, no parece evidente la relación estructural entre las estatinas y el HMG-CoA, no ocurre así si se considera el metabolito procedente de la hidrólisis de la lactona presente en aquéllas. Como puede apreciarse en la Figura 20.1, el dihidroxiácido resultante de la hidrólisis es semejante al estado de transición tetraédrico por el que transcurre la reducción del acil-CoA a aldehído en la primera etapa del proceso catalizado por la HMG-CoA reductasa. Así pues, las estatinas naturales pueden considerarse profármacos que, por hidrólisis metabólica, conducen a un análogo del estado de transición de la reacción enzimática.

En el diseño de análogos de las estatinas, se considera esencial el mantenimiento de la porción de β -hidroxi- δ -lactona o del correspondiente dihidroxiácido resultante de la hidrólisis. Así, la *pravastatina* es el metabolito activo de la compactina (hidrólisis de la lactona y oxidación alílica), mientras que la *simvastatina* es un análogo no natural de la lovastatina que difiere de esta por la presencia de un grupo metilo adicional en la cadena lateral de butirilo (Figura 20.3).

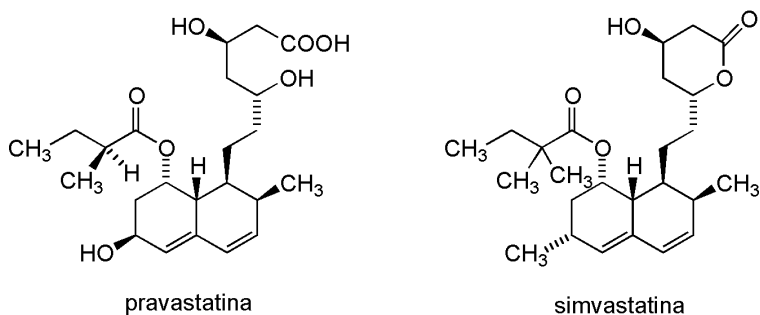


Figura 20.3. Farmacomodulación de las estatinas.

Las relaciones estructura-actividad en esta familia de fármacos indican que el fragmento de decalina desempeña un papel importante en la interacción con una zona hidrófoba accesoria del receptor adyacente a la zona de unión de la porción lactónica. No obstante, la estructura de decalina no es esencial para la actividad, como se pone de manifiesto en estatinas en las que dicho fragmento se ha cambiado por agrupaciones heterocíclicas de tipo indólico o pirrólico, como ocurre en la *fluvastatina* y en la *atorvastatina*, respectivamente (Figura 20.4).

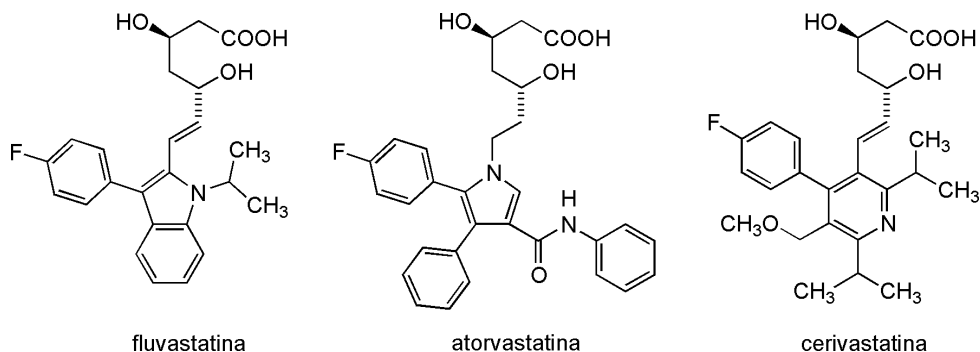
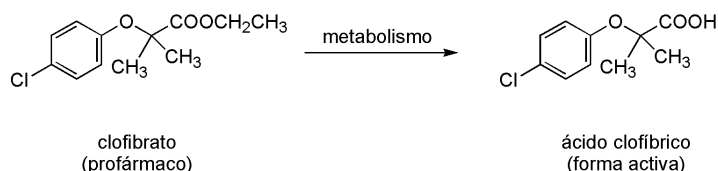


Figura 20.4. Estatinas sintéticas.

20.1.2. Fibratos

Los fibratos son derivados de ácidos ariloxicarboxílicos que se emplean terapéuticamente como hipocolesterolémicos, aunque su perfil farmacológico es bastante más amplio. El primer representante de esta familia es el *clofibrato* (Figura 20.5), un profármaco del ácido clofíbrico, que es la especie activa aunque escasamente absorbible por vía oral, lo que justifica el empleo de éstos como profármacos.

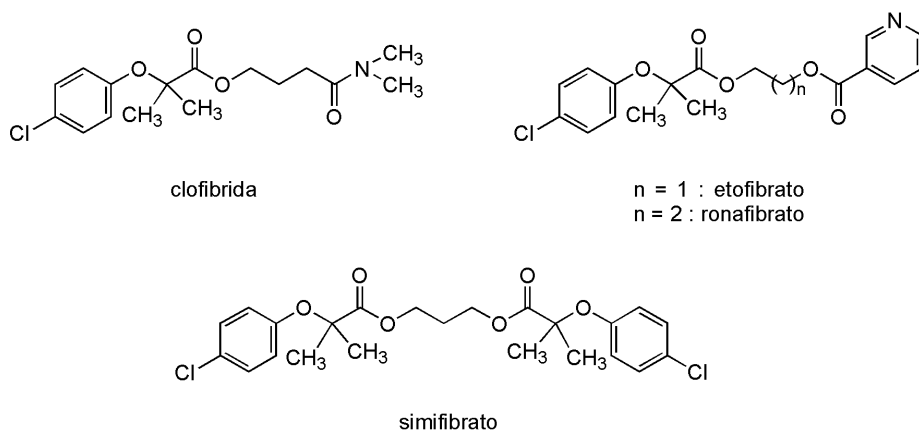
El ácido clofíbrico presenta un perfil farmacológico complejo. Una parte de sus acciones derivan de la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, aun-

**Figura 20.5.** Fibratos.

que también es importante la movilización de colesterol desde los tejidos extrahepáticos hacia la bilis y las heces. Da lugar asimismo a un aumento del catabolismo de las lipoproteínas de tipo VLDL, aunque no parece alterar sustancialmente ni la síntesis ni la liberación de triglicéridos a nivel hepático. El ácido clofíbrico presenta numerosos efectos secundarios, algunos con potencial utilidad terapéutica, como la inhibición de la agregación plaquetaria resultante del bloqueo de la biosíntesis de prostaglandinas.

20.1.2.1. Modificaciones moleculares del clofibrato

a) *Esteres del ácido clofíbrico*: Uno de los tipos de modificación molecular llevados a cabo sobre el clofibrato se ha centrado tanto en el desarrollo de otros ésteres del ácido clofíbrico, con objeto de mejorar la farmacocinética, como en el de híbridos resultantes de procesos de farmacomodulación a través de una aproximación conjuntiva, con objeto de combinar en una sola estructura compuestos con utilidades terapéuticas relacionadas. Ejemplos de estos últimos son el *etofibrato* o el *ronafibrato*, en el que se combina la estructura del ácido clofíbrico con la del *ácido nicotínico*, compuesto que se caracteriza por disminuir los niveles de VLDL y LDL sin alterar los niveles de HDL. En la Figura 20.6 se indican algunos de los fármacos más representativos de este grupo.

**Figura 20.6.** Ésteres del ácido clofíbrico.

b) *Derivados del ácido clofíbrico sustituidos en el anillo aromático:* En general, presentan un perfil farmacológico similar al del clofibrato aunque con notables diferencias farmacocinéticas en algunos casos. En la Figura 20.7 se indican algunos de los más representativos.

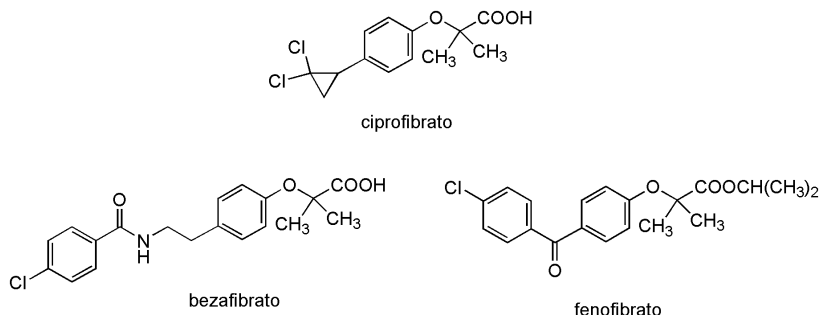


Figura 20.7. Otros fibratos.

20.1.3. Gemfibrozilo

Desde un punto de vista estructural, puede considerarse un fibrato de «segunda generación» (Figura 20.8). Su acción farmacológica más notable es la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas. En algunos aspectos, es más eficaz que el clofibrato y comparable a otros fibratos de reciente introducción como el bezafibrato y análogos. En la actualidad, es uno de los fármacos hipolipemiantes más prescritos tras las estatinas.

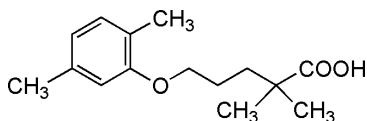


Figura 20.8. Gemfibrozilo.

20.2. INHIBIDORES DE LA AROMATASA

La aromatasa es una enzima ligada al citocromo P₄₅₀ que cataliza la aromatización del anillo A de la testosterona para dar lugar al estradiol (Figura 20.9).

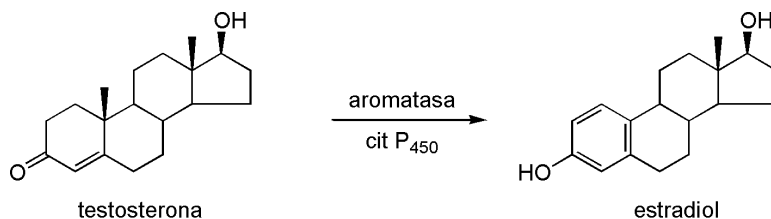


Figura 20.9. Biosíntesis del estradiol a partir de la testosterona.

El proceso por el que tiene lugar la aromatización del anillo A de la testosterona se inicia con la oxidación del grupo metilo angular 19 a aldehído y la posterior hidroxilación de la posición 2, seguida de sendas reacciones de deshidratación y descarbonilación (Figura 20.10).

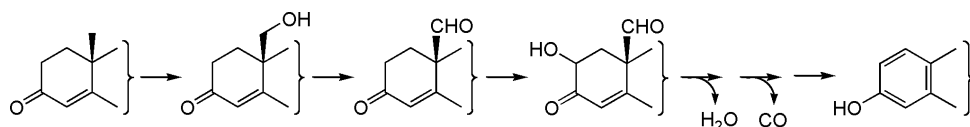
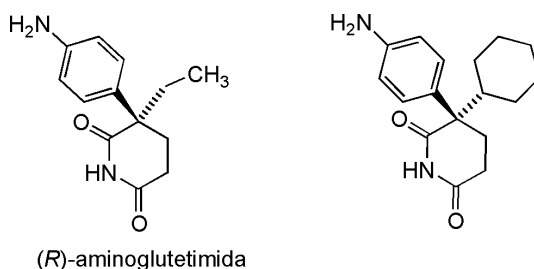


Figura 20.10. Aromatización del anillo A en los esteroides.

El interés terapéutico de los inhibidores de la aromatasas está relacionado con la disminución de los niveles de estrógenos, especialmente elevados en los cánceres de endometrio y de mama. En consecuencia, los inhibidores de la aromatasas tendrán utilidad en el tratamiento de estos tipos de cánceres.

Entre los *inhibidores no competitivos reversibles* de la aromatasas utilizados en terapéutica figuran ciertos compuestos no esteroideos, tales como la (*R*)-aminoglutetimida y análogos relacionados con la piperidin-2,6-diona (Figura 20.11). El mecanismo de inhibición enzimática parece estar relacionado con la interacción del sistema heterocíclico con el átomo de hierro del grupo hemo presente en el citocromo P_{450} .



(*R*)-aminoglutetimida

Figura 20.11. Inhibidores no competitivos reversibles de la aromatasas.

Por otra parte, se conocen *inhibidores competitivos reversibles* estructuralmente relacionados con el sustrato de la reacción, lo que aumenta la afinidad por el centro activo de la enzima (Figura 20.12).

Otros inhibidores de la aromatasas (inhibidores latentes) se caracterizan por dar lugar a una inhibición suicida. Son derivados de la testosterona funcionalizados en el metilo angular 19 (Figura 20.13).

Estos compuestos son sustratos de la aromatasas capaces de generar intermedios de elevada reactividad, generalmente electrófilos, en el curso del proceso de oxidación. Dichos intermedios son los responsables de la inhibición irreversible de la enzima por formación de enlaces covalentes en el centro activo. En la Figura 20.14 se muestra el mecanismo de activación enzimática de alguno de estos inhibidores.

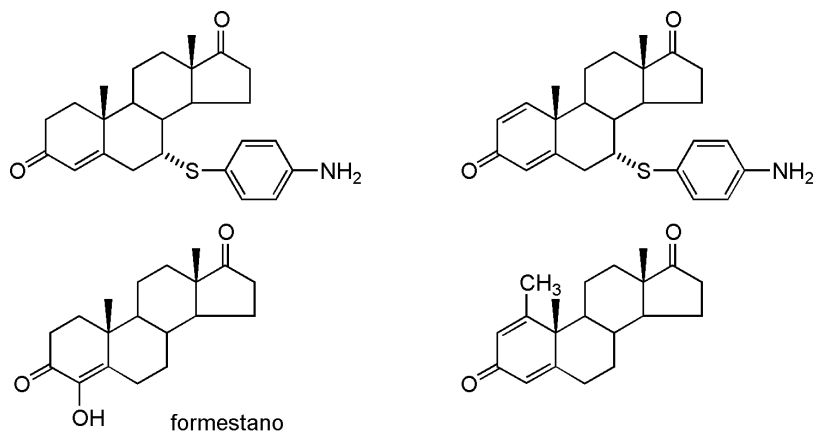


Figura 20.12. Inhibidores competitivos reversibles de la aromatasa.

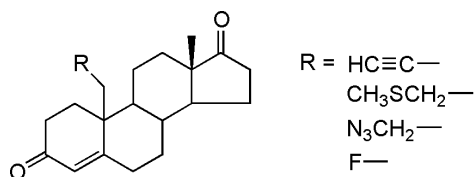


Figura 20.13. Inhibidores latentes de la aromatasa.

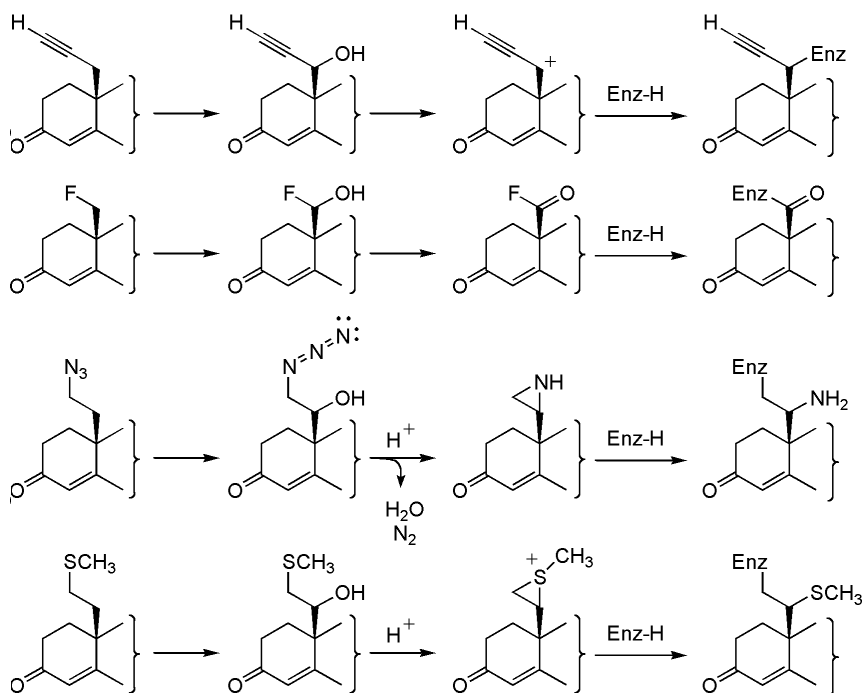


Figura 20.14. Mecanismo de activación de algunos de los inhibidores latentes de la aromatasa.

20.3. INHIBIDORES DE LA 14 α -DESMETILASA

La enzima 14 α -desmetilasa interviene en las primeras etapas de la biosíntesis de esteroides. Cataliza la pérdida del grupo metilo en C14 del lanosterol (un triterpeno, Capítulo 19) para dar lugar a un intermedio de 29 átomos de carbono a partir del cual los procesos biosintéticos divergen hacia el colesterol y el ergosterol (Figura 20.15).

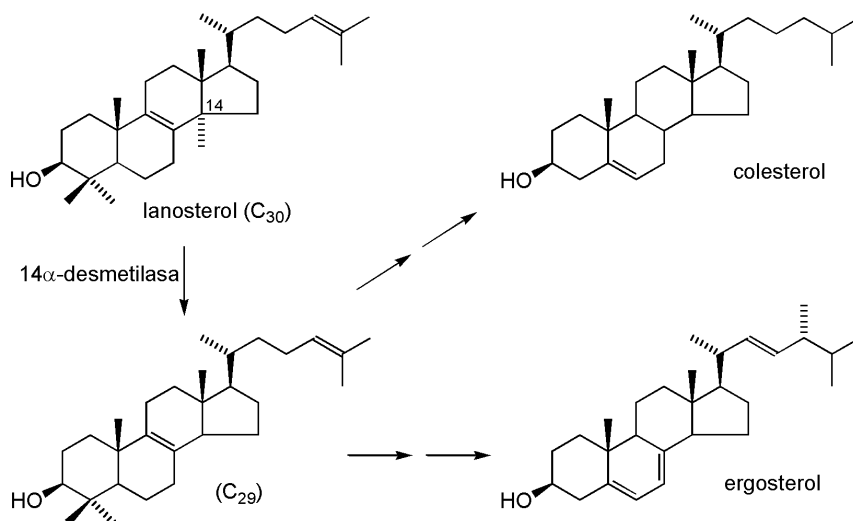


Figura 20.15. Participación de la 14 α -desmetilasa en la biosíntesis de esteroides.

Desde un punto de vista terapéutico, los inhibidores de la 14 α -desmetilasa se emplean como antifúngicos, generalmente por vía tópica, ya que por vía sistémica no son suficientemente selectivos frente a los hongos. El desarrollo de este tipo de antifúngicos se llevó a cabo a partir de la observación fortuita de este efecto en ciertos derivados imidazólicos (*N*-tritolimidazol y clotrimazol), a partir de los cuales se desarrollaron otros análogos de uso más extendido en la actualidad, como el *miconazol* o el *ketoconazol* (Figura 20.16).

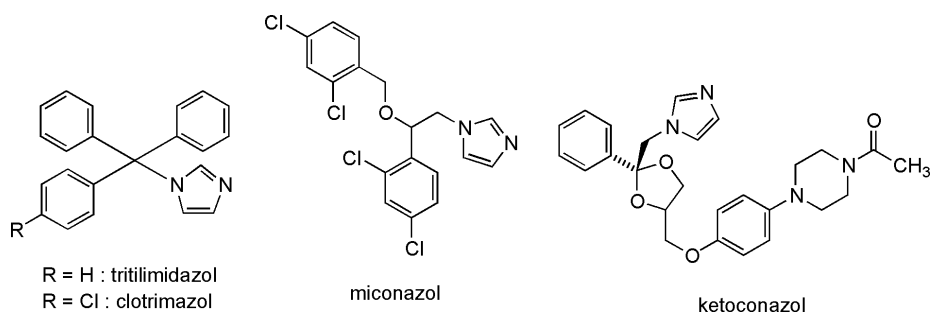


Figura 20.16. Antifúngicos inhibidores de la 14 α -desmetilasa.

20.4. INHIBIDORES DE LA 5 α -REDUCTASA

La 5 α -reductasa es uno de las enzimas implicados en la biosíntesis y en el metabolismo de los andrógenos. Uno de los compuestos con acción androgénica más potente es la 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT), resultante de la reducción de la testosterona por la enzima 5 α -reductasa en los tejidos diana. La reducción, de naturaleza irreversible, requiere la participación de NADPH como cofactor (Figura 20.17).

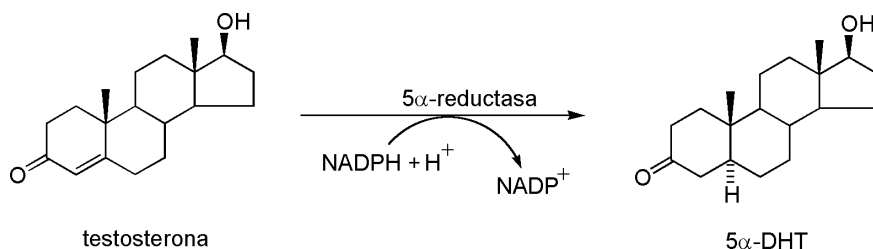


Figura 20.17. Metabolismo de la testosterona por la 5 α -reductasa.

La inhibición de la 5 α -reductasa puede utilizarse con fines terapéuticos para dar lugar a antagonistas de los andrógenos (antiandrógenos, Capítulo 19). La *finasterida* (Figura 20.18) es un potente inhibidor de la 5 α -reductasa que se utiliza en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.

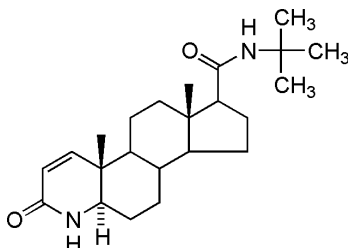


Figura 20.18. Finasterida: un azaesteroide inhibidor de la 5 α -reductasa.

Otros antiandrógenos que actúan por antagonismo competitivo con la dihidrotestosterona sobre los receptores específicos de las células diana ya han sido considerados en el Capítulo 19.

20.5. INHIBIDORES DE LA 17 α -HIDROXILASA/17,20-LIASA

Esta enzima interviene en la conversión de la 17-hidroxipreñenolona en deshidroepiandrosterona, un precursor metabólico de la testosterona y la 5 α -dihidrotestosterona (5 α -DHT) (Figura 20.19).

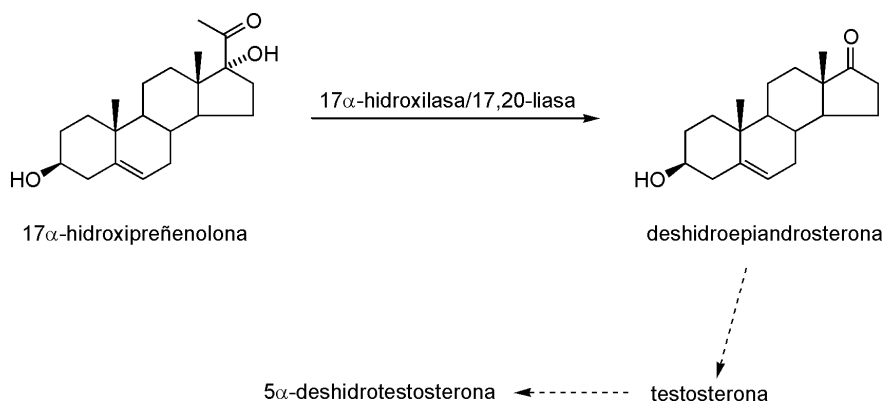


Figura 20.19. Conversión de la 17-hidroxipregnenolona en deshidroepiandrosterona

Al igual que en el grupo de fármacos descrito en el apartado anterior, los inhibidores de esta enzima pueden dar lugar a compuestos terapéuticamente útiles para el tratamiento de procesos dependientes de los niveles de andrógenos, como el cáncer de próstata, entre otros. En la Figura 20.20 se indican algunos ejemplos de este tipo de inhibidores.

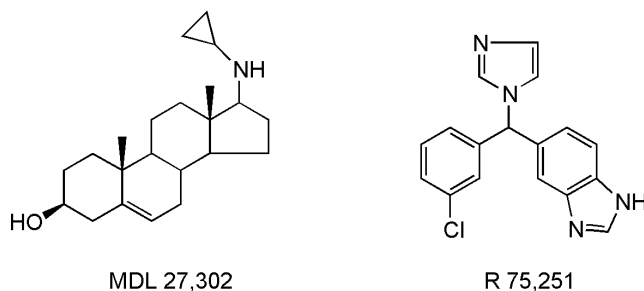


Figura 20.20. Inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa.

Notas

1. Las lipoproteínas están constituidas por proteínas, triacilglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol. Las de baja densidad (LDL) y muy baja densidad (VLDL) contienen un porcentaje elevado de colesterol y son las responsables de la formación de ateromas en las arterias. Existen también las llamadas lipoproteínas de alta densidad (HDL), que se caracterizan por su menor proporción de colesterol, así como por su capacidad para movilizarlo desde los ateromas de las paredes de las arterias hasta el hígado para su metabolismo. Así, en la actualidad, más que los niveles totales de colesterol en plasma, se considera un indicador del factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares la relación entre LDL y HDL.

Otros fármacos moduladores de la acción hormonal

Desde un punto de vista químico, la mayoría de las hormonas no esteroideas son de naturaleza peptídica. Son ejemplos de ello la *insulina* y el *glucagon* (relacionadas con el control de la glucemia), la *calcitonina* (interviene en el metabolismo del calcio y se emplea en el tratamiento de la hipercalcemia y de la osteoporosis por disminuir los niveles de Ca^{2+} plasmático), la *vasopresina* (también llamada hormona antidiurética o ADH), la *oxitocina* (responsable de la contracción del útero durante el parto), la ACTH o *corticotrofina* (estimuladora de la producción de corticosteroides, si bien su empleo terapéutico más frecuente es el diagnóstico de la función suprarrenal), la *somatotropina* (hormona del crecimiento o HGH), la *somatostatina* (hormona inhibidora de la secreción de HGH) y la *gonadorelina* (factor hipotalámico que estimula la liberación de las hormonas folículo-estimulante –FSH– y luteinizante –LH–). Estas hormonas suelen obtenerse a partir de extractos naturales o bien mediante procesos de ingeniería genética o de semisíntesis. Debido a su naturaleza peptídica son inestables por vía oral, por lo que se administran generalmente por vía intramuscular en terapias de sustitución.

21.1. FÁRMACOS MODULADORES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

21.1.1. Insulina y derivados

La insulina es una hormona de naturaleza peptídica que se biosintetiza en las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas. La deficiencia de insulina está ligada a la *diabetes mellitus*, también llamada diabetes tipo I o diabetes juvenil y da lugar a una serie de trastornos relacionados con deficiencias

en el metabolismo de los azúcares. Aunque es una enfermedad menos frecuente que la diabetes tipo II, o del adulto¹, es mucho más grave que esta, ya que las células β pancreáticas se destruyen como resultado de un proceso autoinmune en edades tempranas².

La insulina es un polipéptido que se biosintetiza como proinsulina, una forma inactiva, en las células β pancreáticas (Figura 21.1). A nivel del aparato de Golgi de estas células, la proinsulina conduce a la forma activa de la insulina por pérdida de un fragmento peptídico denominado péptido C. La insulina se almacena en vesículas específicas en forma de hexámeros que contienen Zn^{2+} .

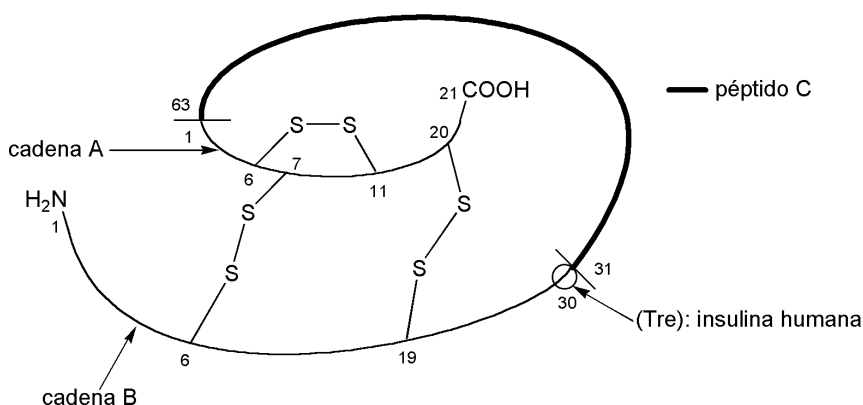


Figura 21.1. Estructura esquematizada de la insulina porcina.

Las diferencias en la composición de aminoácidos entre la insulina humana y la de otras especies de mamíferos son pequeñas. Así, por ejemplo, la insulina bovina difiere en dos aminoácidos de la cadena A y uno de la cadena B, mientras que la insulina porcina difiere tan solo en el aminoácido 30 de la cadena B (alanina en vez de treonina). Ello justifica el que se hayan empleado clásicamente con fines terapéuticos las insulinas de origen porcino o bovino, dada su similar actividad biológica en comparación con la insulina humana y escasa capacidad antigénica en humanos. No obstante, dichas insulinas prácticamente han dejado de emplearse en la actualidad y se han sustituido por la insulina humana resultante de procesos de biosíntesis o de ingeniería genética.

Las modificaciones fisicoquímicas llevadas a cabo sobre la insulina humana se han centrado en la obtención de derivados con mayor duración de acción. Por su naturaleza peptídica, la insulina no permite su empleo por vía oral y los preparados de administración parenteral presentan una vida media demasiado corta (alrededor de diez minutos). Con objeto de obtener derivados de acción más duradera, se han seguido diversos procedimientos basados en la modificación controlada de las propiedades fisicoquímicas de la molécula. Entre los derivados más interesantes destacaremos:

- *Complejos con protamina:* La protamina es una proteína policationica que permite la formación de complejos con la insulina, una proteína polianiónica. Dichos complejos se caracterizan por ser menos solubles en agua que la insulina original, lo que da lugar a *formas de depósito* que permiten la liberación sostenida de la hormona tras su administración por vía subcutánea. Se trata de la denominada *insulina retardada*.

- *Suspensiones:* En presencia de acetato de zinc y controlando adecuadamente el pH del medio de cristalización, pueden conseguirse formas cristalinas con mejores propiedades físicas. Con ellas se preparan suspensiones de insulina-cinc para inyección, que liberan la hormona tanto más lentamente cuanto mayor sea el tamaño de los cristales. Los preparados obtenidos por estos procedimientos suelen clasificarse de acuerdo con la duración de acción en *insulinas rápidas, intermedias o lentas* y se administran por vía subcutánea. Existen en el mercado diversas mezclas de insulinas de estos tipos que permiten un comienzo rápido de la acción y una duración prolongada. Estas asociaciones reciben el nombre de *insulinas bifásicas* y suelen ser más adecuadas para su empleo en algunas de las modernas técnicas de administración³.

- *Modificaciones moleculares:* La *insulina lispro* es una modificación biosintética de la insulina natural que consiste en el intercambio de los aminoácidos de las posiciones 28 (Lys) y 29 (Pro) de la cadena B (Figura 21.1). La insulina así modificada tiene menos tendencia que la natural a formar hexámeros en disolución. Puesto que dichos hexámeros han de sufrir una disociación previa a su absorción en la zona de inyección, el resultado práctico es que la insulina lispro tiene un comienzo más rápido de la acción y su duración es algo más corta que la de la insulina normal.

21.1.2. Tendencias en el diseño de nuevos agentes hipoglucemiantes

La actividad hipoglucemiante observada en compuestos de diversa naturaleza, muchos de ellos de origen natural, ha permitido el inicio de líneas de investigación alternativas para el desarrollo de nuevos fármacos antidiabéticos potencialmente útiles.

Desde un punto de vista bioquímico, los inhibidores de la β -oxidación de los ácidos grasos representan una aproximación racional en el diseño de agentes hipoglucemiantes. Sin embargo, ninguno de los descritos hasta el presente muestra un perfil farmacológico adecuado para su empleo terapéutico. Por otra parte, la observación de que la diabetes suele estar asociada a niveles plasmáticos elevados de glucagon y, dado que esta hormona da lugar a hiperglucemia, se han desarrollado programas orientados hacia el diseño de inhibidores de la liberación de glucagon, así como de antagonistas selectivos sobre los órganos diana. Sin embargo, hasta la fecha no se han obtenido compuestos

que permitan entrever una utilidad farmacológica manifiesta. Recientemente, se han descrito algunos compuestos, procedentes del metabolismo secundario de ciertos hongos, que han mostrado un efecto insulinomimético apreciable por vía oral tras su administración a ratones diabéticos. Uno de dichos compuestos es el L-783.281 (Figura 21.2), que permiten albergar ciertas esperanzas sobre el desarrollo de terapias alternativas eficaces en el control de la diabetes.

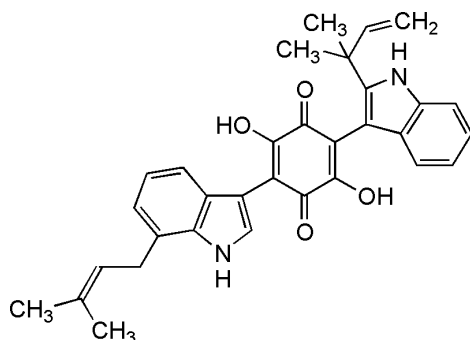


Figura 21.2. L-783.281, un activador del receptor de la insulina.

Los inhibidores de las α -glucosidasas intestinales representan un grupo de fármacos de reciente introducción en el control de la diabetes I y II. Este tipo de compuestos da lugar a una disminución de los niveles plasmáticos postprandiales de glucosa, al inhibir las α -glucosidasas presentes en la superficie interna del intestino delgado, responsables de la degradación de los glúcidos a monosacáridos. Dos de los fármacos de reciente introducción como antidiabéticos son la *acarbosa* y el *miglitol* (Figura 21.3), administrables por vía oral en el tratamiento de la diabetes tipo II o como coadyuvantes en el tratamiento de la diabetes mellitus.

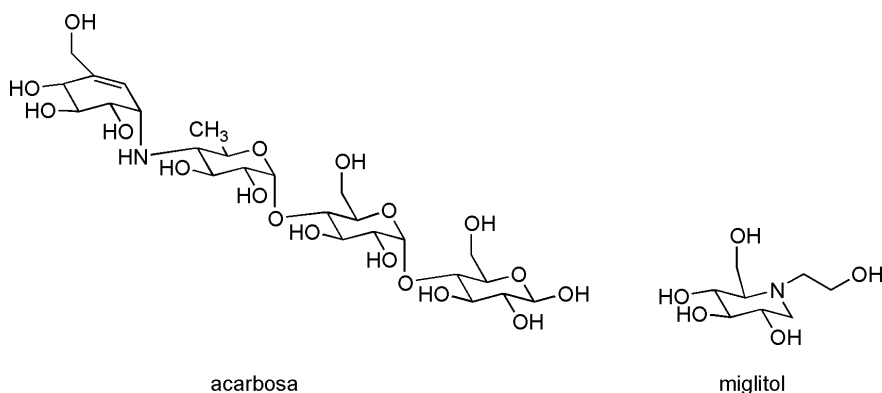


Figura 21.3. Inhibidores de las aglucosidasas intestinales.

21.2. FÁRMACOS MODULADORES DEL METABOLISMO DEL CALCIO

La *calcitonina* es una hormona peptídica que se biosintetiza en células especializadas de la glándula tiroides y que se libera en respuesta a los niveles plasmáticos elevados de calcio. En consecuencia, disminuye la resorción ósea al inhibir la actividad de los osteoclastos. Se emplea en el tratamiento de la osteoporosis, la hipercalcemia y la enfermedad de Paget.

Químicamente, la calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos sin diferencias de actividad notable entre las de distintas procedencias. Las más usuales terapéuticamente son la humana, la de salmón y la de anguila (*elcatonina*). En la actualidad, todas ellas se obtienen por síntesis total. En la Figura 21.4 se indican las secuencias de la calcitonina humana y la de salmón.

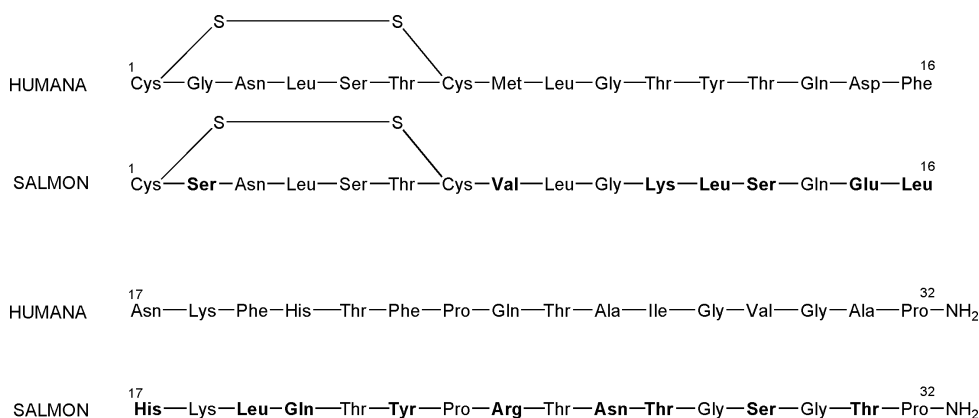
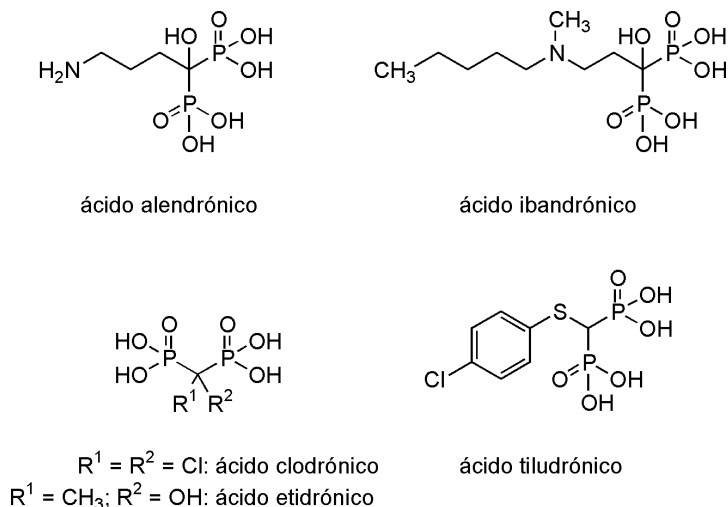


Figura 21.4. Secuencias de las calcitoninas humana y de salmón (en negrita se indican los aminoácidos en que difieren).

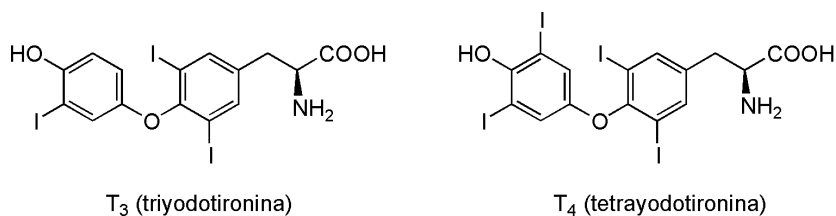
Una familia de fármacos de síntesis que se emplean como alternativa a la calcitonina son los *bisfosfonatos*. Se trata de análogos estructurales de los pirofosfatos que forman la estructura mineral del hueso. Son más resistentes a la hidrólisis enzimática que los pirofosfatos. A las dosis utilizadas en el tratamiento de la osteoporosis no se incorporan en la estructura ósea, sino que se depositan sobre los cristales de hidroxipatito e impiden la acción de los osteoclastos. En la Figura 21.5 se indican algunos de los bisfosfonatos de uso más corriente.

21.3. FÁRMACOS MODULADORES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Desde un punto de vista estructural, las hormonas tiroideas constituyen un grupo singular de hormonas (Figura 21.6). Se trata de derivados yodados del

**Figura 21.5.** Bisfosfonatos.

aminoácido tirosina que se biosintetizan en la glándula tiroidea y que se almacenan en forma de tiroglobulina, una macromolécula con un peso molecular del orden de 660×10^3 uma.

**Figura 21.6.** Hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel fundamental en el control del metabolismo, en concreto en el consumo de oxígeno y en la síntesis proteica. Desde un punto de vista terapéutico, se emplean en tratamientos de sustitución en casos de hipotiroidismo y enfermedades relacionadas. Aunque pueden emplearse extractos tiroideos de origen animal, en la actualidad se dispone de T₃ y T₄ sintéticas, cuyo uso se ha generalizado.

Durante los últimos años se han diseñado numerosos análogos de las hormonas tiroideas con la finalidad de establecer las relaciones estructura-actividad y obtener análogos más seguros y selectivos. Sin embargo, ninguno de los compuestos estudiados ha mejorado sustancialmente el perfil farmacológico de las hormonas naturales en cuanto a la acción tiroidea ni ha conducido a fármacos útiles como antitiroideos. Las relaciones estructura-actividad más sobresalientes en las hormonas tiroideas se resumen a continuación (Figura 21.7).

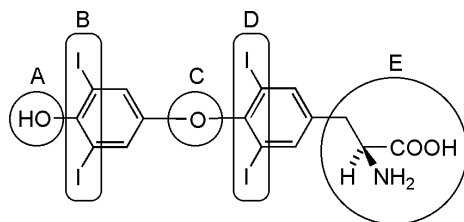


Figura 21.7. Modificaciones estructurales en las hormonas tiroideas.

- Zona A: El grupo -OH es imprescindible y no se ha encontrado ningún grupo que pueda sustituirlo sin pérdida de la actividad.
- Zonas B y D: Los átomos de -I pueden sustituirse por -Br , -CH_3 e isopropilo, aunque no por sustituyentes polares.
- Zona C: Es imprescindible la presencia de un átomo puente a fin de mantener la conformación adecuada entre los anillos aromáticos (ver debajo). Puede ser indistintamente -O- , -S- o $\text{-CH}_2\text{-}$.
- Zona E: El resto de L-alanina es imprescindible para la actividad.

La conformación de la molécula es muy importante para la actividad. Así, por estudios de difracción de rayos X, se ha determinado que la conformación preferida es la que dispone los planos de los anillos aromáticos en posición ortogonal. Para la T_3 , existen además dos conformaciones ortogonales, la distal y la proximal. Del estudio de los análogos con rotación restringida I y II, resultantes del cambio del átomo de yodo por un grupo metilo en la zona B y la introducción de otro grupo metilo en posición 2' (Figura 21.8), ha podido deducirse que la conformación distal es la más activa.

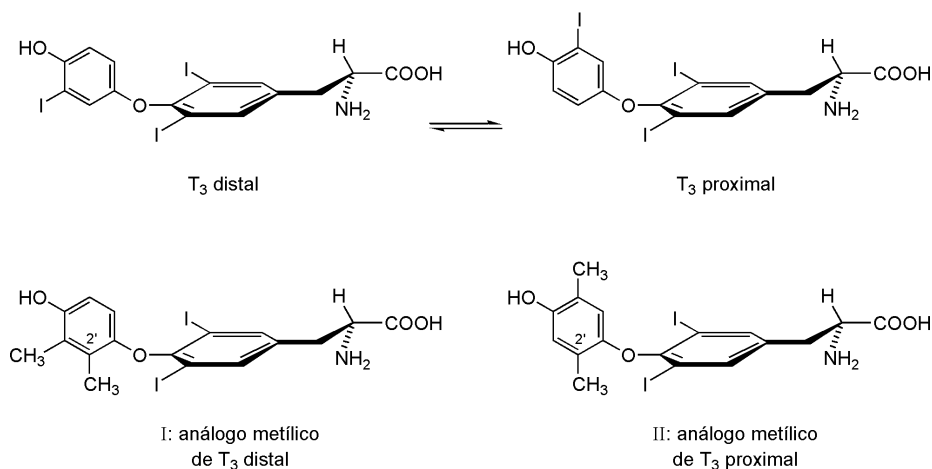


Figura 21.8. Conformaciones distal y proximal de T_3 y análogos conformacionalmente restringidos de cada una de las conformaciones.

21.3.1. Fármacos antitiroideos

Los fármacos antitiroideos se emplean en el tratamiento del hipertiroidismo. La mayoría de ellos son inhibidores de las peroxidasas responsables de la yodación de restos de tirosina de la tiroglobulina, así como del acoplamiento de las unidades de yodotirosina precursoras de las yodotironinas. Desde un punto de vista químico, se trata de derivados de la *tiourea*, que se descubrieron de forma fortuita como fruto de la observación de los efectos secundarios producidos por el 2-aminotiazol.

Entre las familias de fármacos antitiroideos derivados de la tiourea, destacan los derivados del 2-mercaptoimidazol y del 2-tiouracilo (Figura 21.9). En todos los casos, se requiere la presencia de un grupo tiocarbonilo capaz de tautomerizarse al correspondiente tienol, así como al menos un grupo NH libre. Dos de los fármacos más empleados son el *metimazol* y el *carbimazol*, un profármaco del anterior diseñado para enmascarar el sabor desagradable del primero y para retardar la liberación del fármaco.

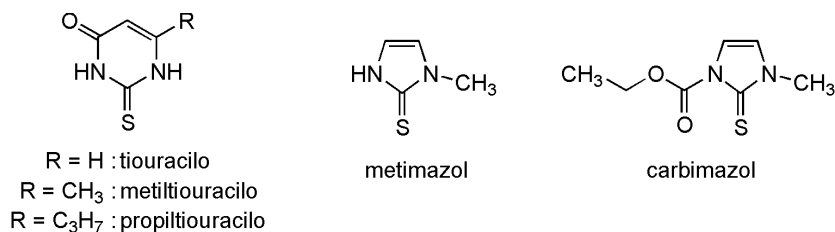


Figura 21.9. Derivados de la tiourea que se emplean como antitiroideos.

Tanto el propiltiouracilo como el metimazol se acumulan en la glándula tiroidea y actúan como inhibidores de la peroxidasa tiroidea, por bloqueo de las reacciones de yodación y de acoplamiento entre las unidades de yodotirosina.

Notas

1. En el Capítulo 17 se describieron los *hipoglicemiantes orales* como fármacos de elección en el tratamiento de la diabetes del adulto, o diabetes tipo II. Esta enfermedad se caracteriza por una producción insuficiente de insulina por las células β pancreáticas, debido a una disminución en su funcionalidad como consecuencia, según recientes estudios, de un metabolismo lipídico anormal. Es frecuente en personas obesas y suele aparecer a partir de los 40 años. Los hipoglucemiantes orales estimulan la producción de insulina actuando sobre los canales de potasio de las células β pancreáticas.
2. Investigaciones recientes parecen confirmar que el proceso autoinmune está relacionado con la destrucción de la enzima GAD (glutamato descarboxilasa) de las células productoras de insulina. Este hallazgo puede abrir el camino para el diseño de terapias alternativas basadas en la producción de vacunas que protejan dicha enzima frente al ataque por parte del propio sistema inmunitario.

3. Además de las jeringuillas, han alcanzado una cierta aceptación los aparatos inyectoros o las bombas de infusión. Estas últimas administran una dosis basal de insulina por vía subcutánea, suplementada por una dosis adicional regulada por el paciente antes de las comidas. Otros métodos más sofisticados, como el «páncreas artificial», todavía presentan problemas técnicos que impiden su uso habitual por lo que se emplean fundamentalmente en el ámbito hospitalario.

Fármacos moduladores de los metabolitos del ácido araquidónico

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono que procede de la hidrólisis de fosfolípidos estructurales de la membrana celular en un proceso catalizado por la fosfolipasa A_2 .¹ (Figura 22.1). Aunque el ácido araquidónico suele proceder de la dieta, en el organismo también puede biosintetizarse a partir del ácido linoleico, un ácido graso insaturado de 18 átomos de carbono. Desde un punto de vista biosintético, el ácido araquidónico se encuentra en el origen de dos rutas enzimáticas independientes: la *ruta de la ciclooxigenasa*, conducente a la biosíntesis de prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TXs) y prostaciclina (PGI_2) y la *ruta de la lipooxigenasa*, que da lugar a los leucotrienos (LTs).

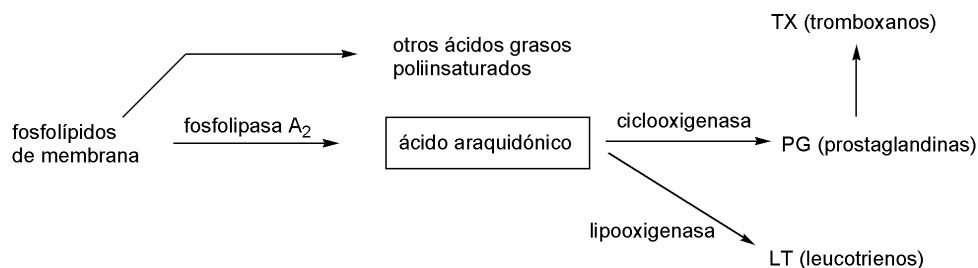


Figura 22.1. Origen y metabolismo del ácido araquidónico.

La importancia de los metabolitos del ácido araquidónico como moléculas diana en el diseño de agentes terapéuticos se debe a su intervención en el control y regulación de una gran diversidad de procesos fisiológicos, tales como la inflamación, la agregación plaquetaria, el tono vascular, la secreción gástrica o los procesos anafilácticos, por citar solamente algunos de los más representativos.

En presencia de oxígeno, la acción de la enzima ciclooxygenasa sobre el ácido araquidónico conduce al endoperóxido cíclico PGG_2 .² Por acción posterior de una peroxidasa se llega a la PGH_2 , compuesto altamente inestable y que es el precursor de los productos finales de esta ruta biosintética, la *prostaciclina* (PGI_2), con actividad vasodilatadora e inhibidora de la agregación plaquetaria, el *tromboxano* A_2 (TXA_2), agregante plaquetario y vasoconstrictor y las *prostaglandinas* ($\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 y PGD_2), responsables de gran cantidad de procesos fisiológicos entre los que destacan, por su potencial terapéutico, los relacionados con los procesos inflamatorios, así como con la capacidad de reducir la secreción ácida del estómago (Figura 22.2).

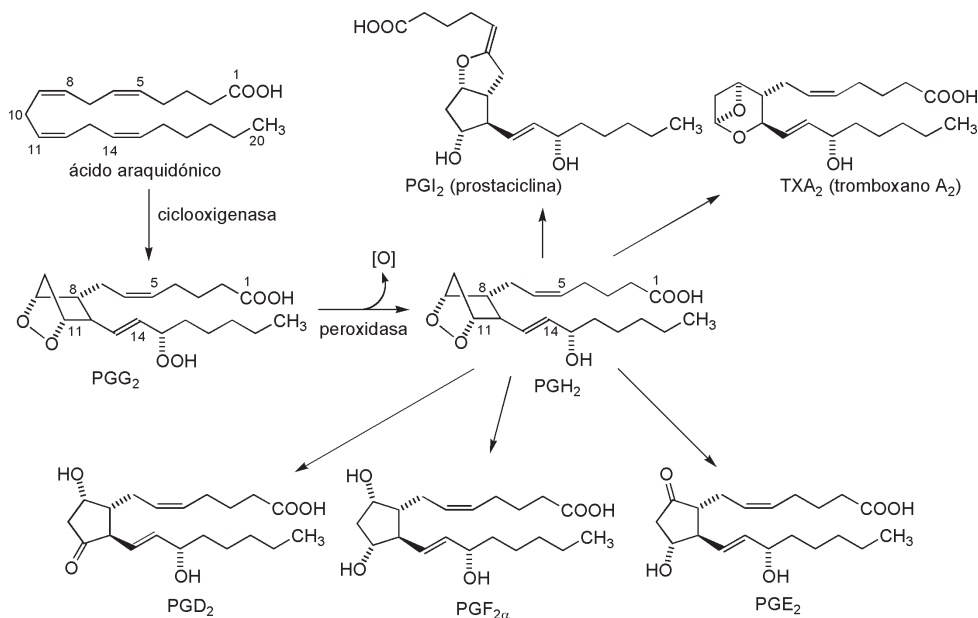


Figura 22.2. Ruta de la ciclooxygenasa.

Aunque el potencial terapéutico que ofrecen los metabolitos del ácido araquidónico es muy amplio, su empleo como fármacos es relativamente escaso hasta el momento. Ello se debe a los bajos rendimientos de los procesos de extracción a partir de fuentes naturales y de su escasa estabilidad química. Por otra parte, la síntesis total o la semisíntesis requieren procesos largos y complejos con bajos rendimientos globales.

22.1. PROSTAGLANDINAS Y ANÁLOGOS

Las prostaglandinas³ derivan del núcleo del ácido *trans*-prostanoico (ácido 7-(*trans*-2-octilciclopentil)heptanoico, Figura 22.3), distinguiéndose siete familias (A-G) en función del grado de oxidación del anillo ciclopentánico, si

bien algunas de ellas no son naturales sino artefactos del proceso de extracción. Por otra parte, para cada una de las familias pueden existir tres subtipos (1-3) que se diferencian por el número y localización de los dobles enlaces en las cadenas laterales⁴. En todos los casos, el grupo hidroxilo de la posición 15 del ácido *trans*-prostanico presenta la configuración absoluta *S*.

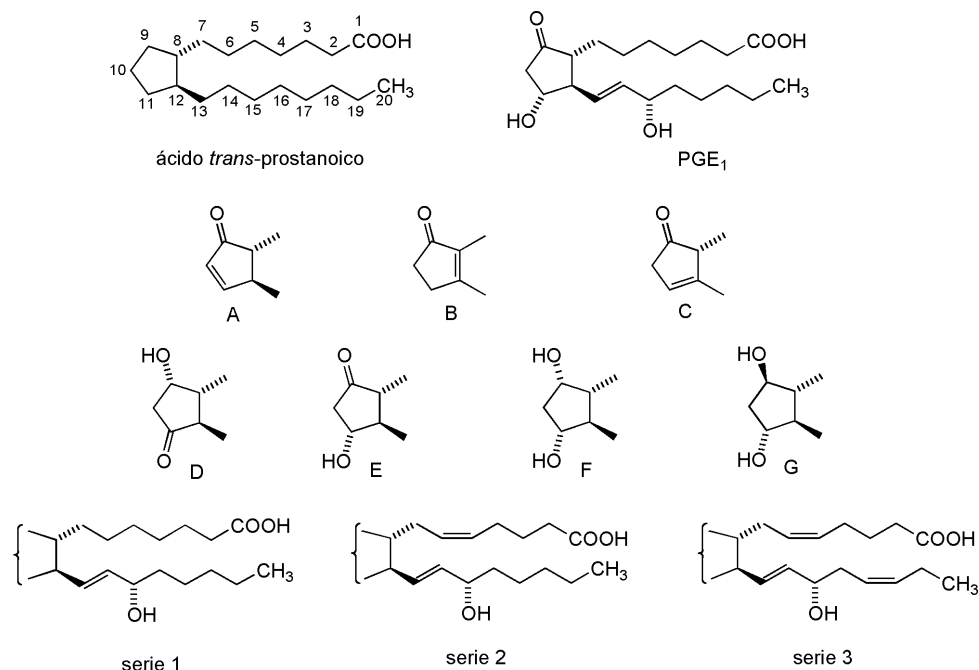


Figura 22.3. Estructura de las prostaglandinas.

Algunas prostaglandinas se utilizan como tales con fines terapéuticos. Así, la PGE₂ (*dinoprostona*) se emplea como inductor del parto por su capacidad para contraer la musculatura lisa uterina y tanto la PGE₁ (*alprostadilo*, Figura 22.3)⁵ como la PGI₂ (*prostaciclina*) se emplean como antiagregantes plaquetarios.

De entre los análogos sintéticos (Figura 22.4), sólo unos pocos se emplean con fines terapéuticos en la actualidad. El *misoprostol*⁶ es un análogo de la PGE₁, utilizado como antiselector gástrico y por sus efectos protectores de la mucosa gastroduodenal. Las principales modificaciones con respecto a la PGE₁ se centran en el grupo éster, que aumenta la vida media plasmática en relación con el ácido libre, y en la funcionalización en C16 con un grupo hidroxilo terciario, que aumenta la estabilidad metabólica del compuesto. El *iloprost* es un análogo carbocíclico de la prostaciclina que se emplea igualmente como antiagregante plaquetario, mientras que el *lantanoprost* es un análogo de la PGF_{2α} que se emplea en el tratamiento del glaucoma por su acción hipotensora ocular.

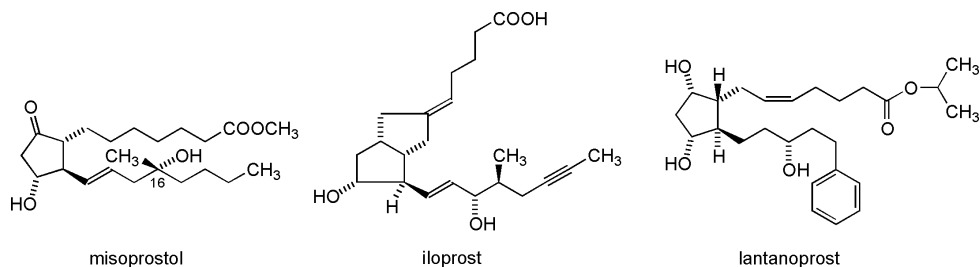


Figura 22.4. Análogos sintéticos de las prostaglandinas.

22.2. INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA

Los fármacos inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (COX) se emplean fundamentalmente como antiinflamatorios, razón por la que se les conoce genéricamente como antiinflamatorios no esteroideos (AINE o, en inglés, NSAIDs) para distinguirlos de los glucocorticoides antiinflamatorios (Capítulo 19). Las familias más representativas de este grupo son las siguientes:

a) *Salicilatos*: Los salicilatos representan una de las familias de fármacos mejor estudiadas a nivel farmacológico. Se emplean como *antiinflamatorios* a nivel periférico y como *analgésicos-antipiréticos* a nivel del sistema nervioso central. Puesto que se ha demostrado la participación de los salicilatos en la *inhibición de la agregación plaquetaria* por bloqueo de la biosíntesis de TXA_2 , también se utilizan en la prevención de trastornos cardiovasculares como embolias o infarto de miocardio. Aunque desde su descubrimiento se han propuesto diversos mecanismos de acción para los salicilatos, uno de los más aceptados en la actualidad es el que postula su interferencia en la biosíntesis de prostaglandinas como resultado de la inhibición del enzima ciclooxigenasa.

El fármaco cabeza de serie dentro de este grupo es el *ácido salicílico* (Figura 22.5), obtenido en el siglo XIX a partir de la salicina, un glicósido presente en la corteza del sauce. Su empleo terapéutico data igualmente de esa época, así como su primera síntesis, debida a Kolbe. Podría decirse que el ácido salicílico representó el primer compuesto de síntesis utilizado con fines terapéuticos. No obstante, los problemas de irritabilidad gástrica asociados aconsejó el empleo de derivados más tolerables. Algunas sales y, muy especialmente, el derivado acetilado (*ácido acetilsalicílico*, Figura 22.5) resultaron más adecuados. Aunque el ácido acetilsalicílico se introdujo en 1899, no se ha encontrado hasta la fecha un salicilato más eficaz, si bien en algunos derivados de naturaleza difenólica (como, por ejemplo, el *diflunisal*, Figura 22.5) se observa un aumento de la potencia antiinflamatoria. Algunos análogos del ácido acetilsalicílico, como el *triflusal* (Figura 22.5) se emplean fundamentalmente como antiagregantes plaquetarios.

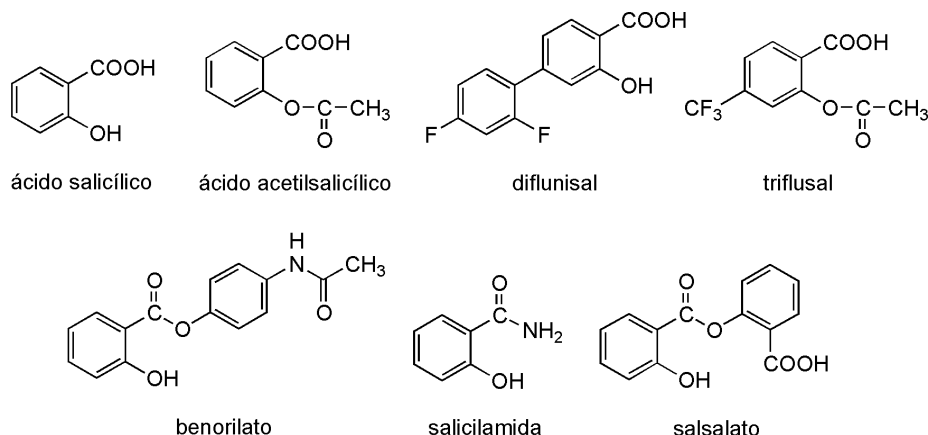


Figura 22.5. Derivados del ácido salicílico.

Un aspecto importante de las relaciones estructura-actividad en los salicilatos es la necesidad del grupo carboxilato en forma libre, ya que los correspondientes análogos derivados de amidas (por ejemplo, la *salicilamida*, Figura 22.5) carecen de propiedades antiinflamatorias, si bien conservan las propiedades analgésicas y antipiréticas. Únicamente las formas biorreversibles a nivel del grupo carboxilato, como los correspondientes ésteres con el propio ácido salicílico (*salsalato*, Figura 22.5) o con el paracetamol⁷ (*benorilato*, Figura 22.5) han conducido a compuestos con un perfil terapéutico comparable al del ácido salicílico.

Los derivados acetilados del ácido salicílico dan lugar a la *inhibición irreversible* de la ciclooxygenasa como consecuencia del cambio conformacional derivado de la acetilación del resto de serina terminal. En cambio, los derivados no acetilados son *inhibidores reversibles no competitivos*. Dado que el ácido acetilsalicílico experimenta una hidrólisis metabólica rápida por parte de las esterasas plasmáticas para dar el correspondiente salicilato, su modo de acción puede considerarse doble.

b) Fenamatos: Son derivados del ácido antranílico⁸ sustituidos con un grupo arilo en el átomo de nitrógeno (Figura 22.6). Presentan un perfil farmacológico similar al de los salicilatos y se cree que actúan, al igual que estos, por inhibición reversible de la ciclooxygenasa. En cuanto a las relaciones estructura-actividad, la introducción de sustituyentes sobre el anillo aromático del ácido antranílico conduce a resultados negativos, mientras que la actividad máxima se observa en derivados sustituidos en posición *orto* del otro grupo arilo, como en el *ácido mefenámico* o en el *ácido meclofenámico* (Figura 22.6). El aumento de potencia observado con la introducción de sustituyentes en posiciones *orto* parece estar relacionado con la ausencia de coplanaridad entre ambos anillos aromáticos, lo que da lugar a una conformación más adecuada para la interacción con el centro activo de la enzima.

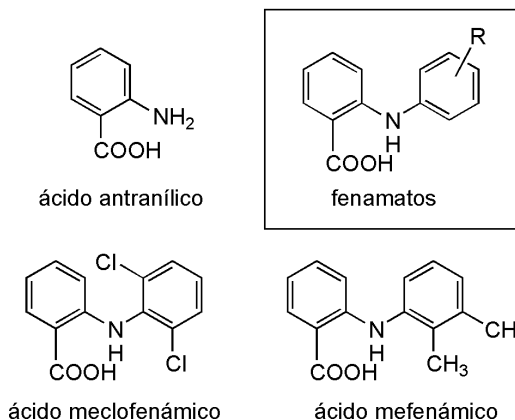


Figura 22.6. Derivados del ácido antranílico.

c) *Ácidos arilalcanoicos*: Presentan la estructura general que se indica en la Figura 22.7 y constituyen el grupo más numeroso de antiinflamatorios no esteroideos. Como las familias descritas en los apartados anteriores, los ácidos arilalcanoicos bloquean la biosíntesis del ácido araquidónico a nivel de la enzima ciclooxigenasa. En este grupo se encuentran los compuestos más potentes descritos hasta la fecha como antiinflamatorios. En general, presentan un grupo carboxilato separado por no más de un átomo de carbono de un sistema aromático o heteroaromático. El átomo de carbono que sirve de puente entre el sistema aromático y el grupo carboxilato puede estar sustituido, generalmente por un grupo metilo, lo que aumenta la potencia antiinflamatoria. En estos casos, el centro estereogénico creado da lugar a un par de enantiómeros, de los que el (*S*) suele ser el más potente⁹. En la Figura 22.7 se recogen algunos de los fármacos más representativos de este grupo.

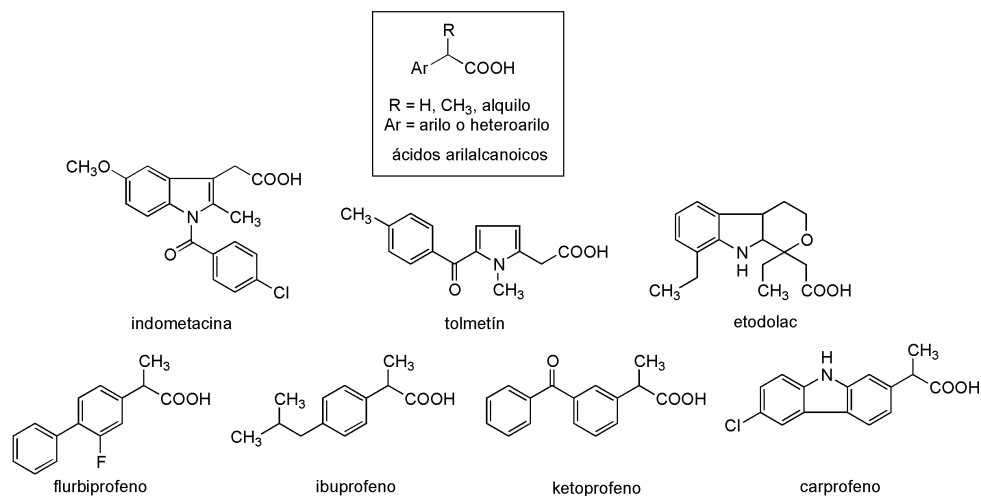


Figura 22.7. Derivados de ácidos arilalcanoicos.

d) *Derivados de la 3,5-pirazolidindiona*: Los derivados de las 3,5-pirazolidindionas datan de alrededor de los años cuarenta, como resultado de un programa de optimización de las 3-pirazonas.¹⁰

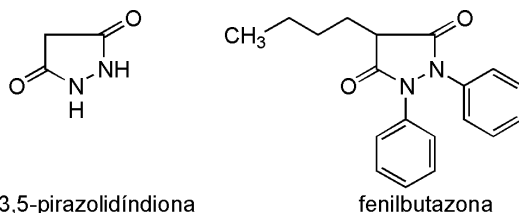


Figura 22.8. Derivados de la 3,5-pirazolidindiona.

Las 3,5-pirazolidindionas, de las cuales la *fenilbutazona* puede considerarse el compuesto cabeza de serie (Figura 22.8), presentan propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, aunque terapéuticamente son también interesantes por dar lugar a efectos uricosúricos, mayores incluso que los mostrados por el ácido acetilsalicílico.¹¹

Desde un punto de vista químico, es interesante señalar que el carácter ácido de las 3,5-pirazolidindionas se debe al protón de la posición 4 del sistema heterocíclico. Como se indica en la Figura 22.9, la presencia de dos grupos carbonilo adyacentes aumenta la acidez del sistema permitiendo la formación de un enolato estable.

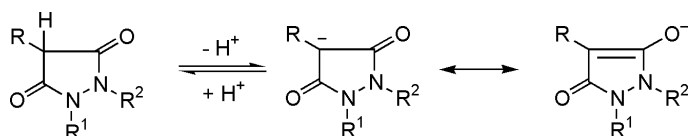


Figura 22.9. Acidez de las 3,5-pirazolidindionas.

El carácter ácido del sistema de 3,5-pirazolidindiona es el responsable de las propiedades antiinflamatorias de esta familia de compuestos. Así, la introducción de un segundo sustituyente en posición 4 da lugar a la pérdida de dichas propiedades. Por otra parte, si se incrementa la acidez por introducción de grupos atrayentes de electrones sobre la cadena lateral, como, por ejemplo, en la *sulfinpirazona* (Figura 22.10) se obtienen compuestos con carácter preferentemente uricosúrico.

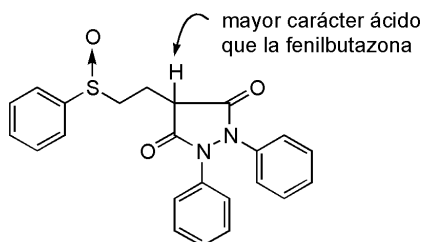


Figura 22.10. Sulfinpirazona.

e) *Oxicams*: Este grupo de fármacos comprende derivados de la 4-hidroxi-1,2-benzotiazina-3-carboxamida (Figura 22.11), compuestos de carácter ácido por la presencia de un sistema enolizable de tipo β -dicarbonílico similar al de las pirazolidíndionas descritas en el apartado anterior.

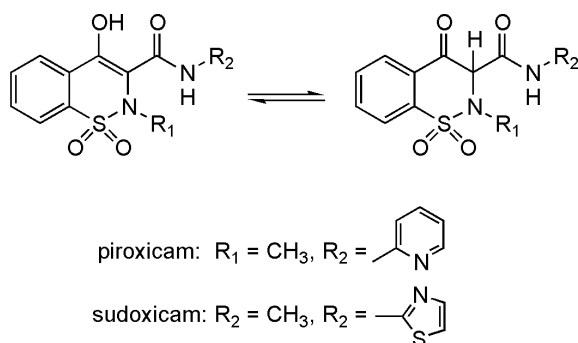


Figura 22.11. Oxicams.

De entre los compuestos de este grupo, el *piroxicam* es uno de los más representativos. En general, la actividad óptima se alcanza para $R^1 = \text{CH}_3$ y $R^2 =$ ariilo o heteroarilo. Las carboxamidas con el grupo NH libre son más potentes que las correspondientes carboxamidas secundarias debido a la participación del enlace N-H en la estabilización del enolato resultante de la ionización del compuesto (Figura 22.12, especie A). Por otra parte, los grupos heteroarómicos sobre el átomo de nitrógeno amídico pueden participar también en la estabilización del enolato resultante (especies B y C, Figura 22.12), lo que explica la mayor acidez de este tipo de derivados y, en consecuencia, su mayor carácter antiinflamatorio.

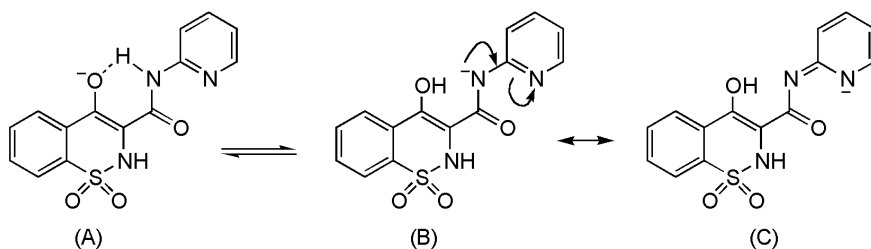


Figura 22.12. Acidez de los oxicams.

f) *Inhibidores selectivos de la COX-2*: La ciclooxigenasa (COX) es una ácido graso-dioxigenasa que contiene un grupo hemo como cofactor. Se han identificado dos isoenzimas, denominadas COX-1 y COX-2. La COX-1 se encuentra de forma permanente en la mayoría de células del organismo, mientras que la COX-2 parece ser el resultado de una inducción selectiva mediada por las propias citoquinas que intervienen en el proceso de la inflamación. El

descubrimiento de este segundo tipo de ciclooxigenasa condujo a la hipótesis de que los efectos secundarios de irritación gástrica asociados al empleo de los fármacos antiinflamatorios clásicos serían debidos a la inhibición de la COX-1, mientras que el verdadero efecto antiinflamatorio se debería al bloqueo de la COX-2. En consecuencia, últimamente se está prestando atención al diseño de inhibidores selectivos de la COX-2, si bien aún no hay datos clínicos suficientes para establecer si las diferencias observadas entre ambos tipos de inhibidores suponen una mejora real en la seguridad del fármaco. El *meloxicam* (un oxicam) y la *nimesulida* (relacionada estructuralmente con los oxicams) son dos de los antiinflamatorios selectivos de la COX-2 de más reciente introducción (Figura 22.13).

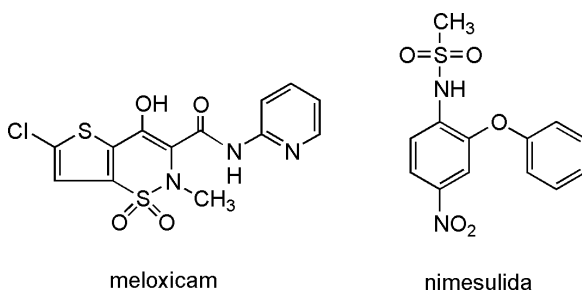


Figura 22.13. Antiinflamatorios selectivos de la COX-2.

22.3. ANÁLOGOS DE LOS LEUCOTRIENOS

Las lipooxigenasas constituyen un grupo de enzimas que catalizan la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados a hidroperóxidos. El ácido araquidónico es metabolizado por la acción de las lipooxigenasas a una serie de derivados del ácido hidroperoxieicosatetraenoico (HEPTes) de naturaleza inestable (ruta de la lipoxigenasa). Así, la LTA sintetasa cataliza la conversión del 5-HPETE al leucotrieno A_4 , un epóxido inestable que evoluciona hacia los leucotrienos B_4 y C_4 por acción de la LTA hidrolasa o de la glutathione transferasa, respectivamente. Asimismo, el LTC_4 es el precursor biosintético de los leucotrienos LTD_4 , LTE_4 y LTF_4 , como se indica en la Figura 22.14.

Aunque el papel fisiológico de los leucotrienos no está totalmente esclarecido, se sabe que intervienen activamente en los procesos de tipo *inflamatorio* y *anafiláctico*. Así, el llamado factor SRA (acrónimo de *slow reacting substance of anaphylaxis*) está constituido por una mezcla de los leucotrienos LTC_4 y LTD_4 , que también presentan actividad broncoconstrictora e hipotensora. Debido al papel que desempeñan estos y otros leucotrienos en procesos de tipo inflamatorio y asmático, no es extraño que la investigación en este campo constituya un frente muy activo que habrá de aportar sus frutos en los próximos años en forma de nuevos fármacos selectivos frente a los trastornos mediados

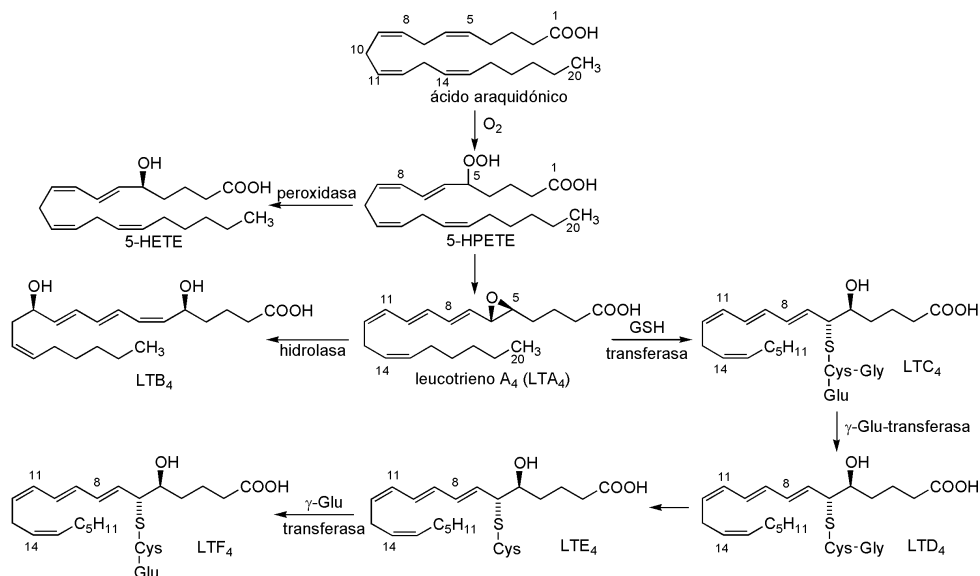


Figura 22.14. Ruta de la lipooxigenasa.

por este tipo de compuestos. Uno de los primeros fármacos que se ha comercializado en este campo es el *montelukast* (Figura 22.15), un antiasmático que actúa como antagonista del leucotrieno LTD_4 .

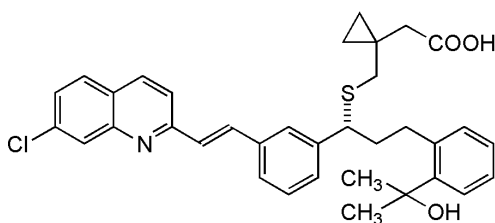
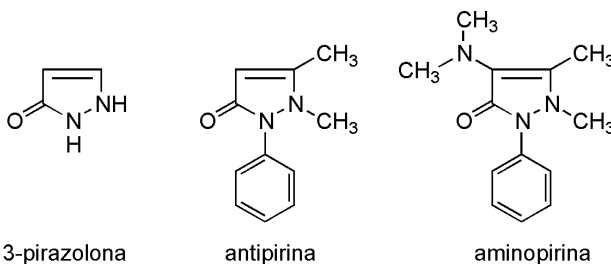


Figura 22.15. Montelukast: un antagonista del LTD_4 .

Notas

1. Los glucocorticoides antiinflamatorios inician una serie de procesos cuyo resultado final es la inhibición de la fosfolipasa A_2 y, en consecuencia, el bloqueo de las rutas metabólicas derivadas del ácido araquidónico (Capítulo 19).
2. Mecánicamente, este proceso puede interpretarse como una adición *sin* de tipo radicalario sobre los carbonos 9 y 11 del ácido araquidónico junto con una peroxidación del carbono 15 acompañada de transposición del doble enlace en C14.
3. Las prostaglandinas deben su nombre a que se aislaron por primera vez de extractos de próstata.
4. El número de dobles enlaces en las cadenas laterales de las prostaglandinas depende de la naturaleza del ácido graso precursor. Las más abundantes son las de la serie 2, procedentes del ácido araquidónico (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico). Las de las series 1 y 3 proceden de los ácidos 8,11,14-eicosatrienoico y 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, respectivamente.

5. Por ser también un vasodilatador, la PGE_1 también se emplea en el tratamiento de la disfunción eréctil por inyección intracavernaria.
6. Últimamente se ha creado una cierta controversia acerca de este fármaco como consecuencia de algunos estudios farmacológicos que demuestran sus efectos abortivos.
7. El paracetamol (*p*-acetamidofenol) es un analgésico y antipirético farmacológicamente relacionado con los salicilatos, aunque desprovisto de actividad antiinflamatoria. Sin embargo, su uso es muy frecuente y, en algunos casos, representa una alternativa eficaz a los salicilatos, especialmente en pacientes con problemas de irritabilidad gástrica. No obstante, pueden observarse fenómenos tóxicos derivados de su metabolismo (Capítulo 5).
8. El ácido antranílico puede considerarse un bioisómero del ácido salicílico.
9. Recordemos que, en muchos casos, es posible la inversión metabólica que da lugar a la conversión del enantiómero *R* en el *S* tras la administración de la mezcla racémica (Capítulo 5).
10. Los derivados de la 3-pirazolona se descubrieron de forma casual a finales del siglo XIX en el curso de un programa de síntesis dirigido a la obtención de análogos de la quinina, cuya estructura se desconocía en aquella época. Se obtuvo así la *antipirina* y, poco después, la *aminopirina*, derivados de la 3-pirazolona con propiedades analgésicas y antipiréticas semejantes a las del ácido acetilsalicílico.



11. El efecto uricosúrico consiste en un aumento de la excreción de ácido úrico en la orina. Terapéuticamente, este efecto es beneficioso en el tratamiento y prevención de la gota (proceso inflamatorio de las articulaciones provocado por depósitos de ácido úrico). Los compuestos con carácter ácido suelen manifestar este efecto en mayor o menor medida en función de su capacidad para competir con el ácido úrico por los procesos de reabsorción tubular activa de compuestos ácidos en el riñón.

Inhibidores de proteasas y de esterasas

23.1. INHIBIDORES DE PROTEASAS

Las proteasas son enzimas fundamentales en el control de una gran variedad de procesos fisiológicos. Su acción está regulada por inhibidores endógenos y son responsables de la modulación de la reacción de diversas hormonas y neurotransmisores de naturaleza peptídica como resultado de la hidrólisis selectiva de ciertos fragmentos de su estructura. Durante los últimos años, el empleo de inhibidores de proteasas, tanto de origen natural como sintético, ha adquirido una enorme importancia desde un punto de vista terapéutico. En este capítulo se describen los aspectos más relevantes de dos de las familias de inhibidores de proteasas de mayor significación terapéutica en la actualidad, como son los inhibidores del ECA (enzima convertidora de angiotensina) y los inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH).

23.1.1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

El llamado sistema renina-angiotensina está constituido por una cascada enzimática de naturaleza proteolítica, cuyo papel fisiológico más relevante es el control de la presión sanguínea y el balance electrolítico. La renina es una enzima proteolítica altamente específica que se libera a la sangre cuando las células yuxtaglomerulares del riñón, que actúan a modo de sensores, detectan una disminución de la presión sanguínea¹. La renina cataliza la conversión del péptido angiotensinógeno (una α -globulina que circula en la sangre y que se biosintetiza en hígado y riñón) en angiotensina I, que carece de actividad; esta, a su vez, es sustrato de la enzima convertidora de angiotensina (ECA, bio-

sintetizado en pulmón y riñón) para dar lugar, por hidrólisis parcial, al octapéptido angiotensina II. Este es el responsable de la acción vasoconstrictora y, por tanto, del mantenimiento de la presión sanguínea mediante su interacción con receptores de membrana específicos localizados en los vasos sanguíneos². Alternativamente, la angiotensina II, por hidrólisis del residuo de ácido aspártico del extremo amino terminal, conduce a la angiotensina III. Ambos péptidos son capaces de estimular la secreción de aldosterona, hormona responsable de la retención de sodio y agua a nivel renal, con el consiguiente efecto vasopresor (Figura 23.1).

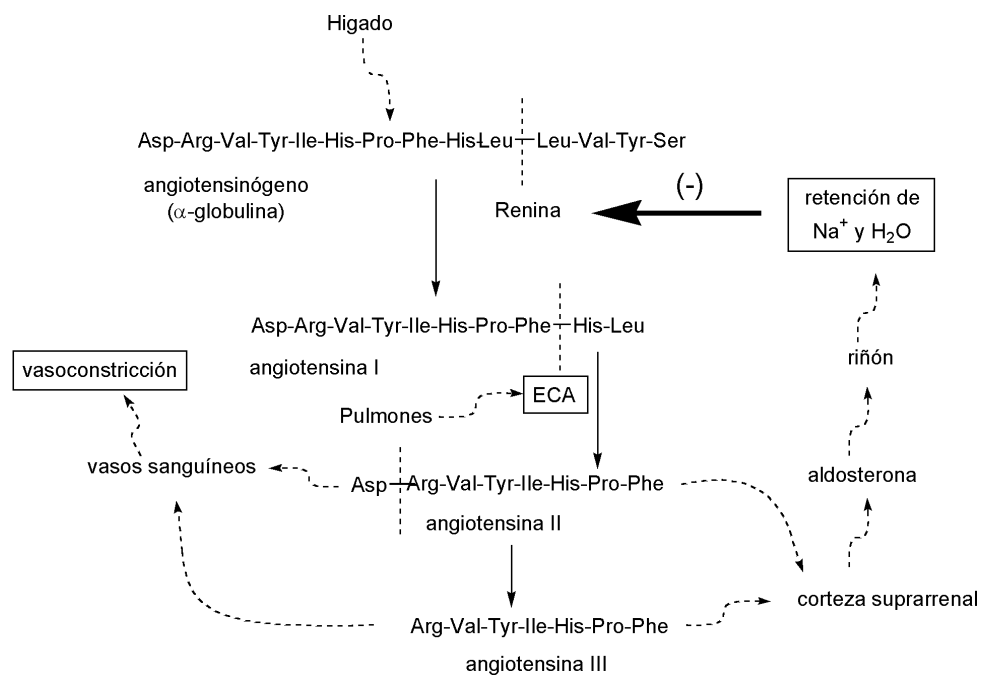


Figura 23.1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Puesto que el ECA es, además, responsable de la inactivación de la bradiquinina, un potente vasodilatador (Figura 23.2), es comprensible el interés que ha suscitado durante los últimos años el desarrollo de fármacos inhibidores selectivos del ECA como alternativa para el control de la hipertensión.

23.1.1.1. Desarrollo de inhibidores selectivos del ECA

El primer compuesto que se identificó como inhibidor selectivo del ECA fue el nonapéptido sintético *teprótido* (Figura 23.3), un fragmento de la secuencia de ciertos péptidos aislados del veneno de la serpiente *Bothrops jararaca*, originaria de Brasil.

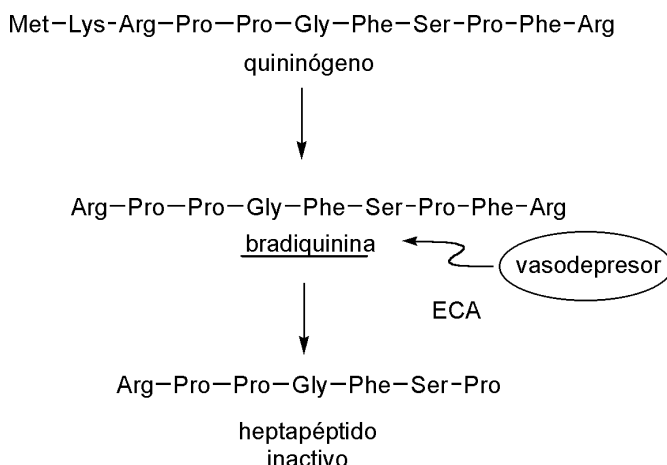


Figura 23.2. Inactivación de la bradiquinina por el ECA.

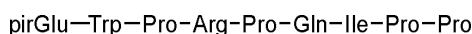


Figura 23.3. Teprótido, un nonapéptido inhibidor selectivo del ECA.

El teprótido es un inhibidor competitivo del ECA. Aunque la presencia de cuatro restos de prolina y uno de ácido piroglutámico (5-oxoprolina), proporciona al péptido una cierta resistencia frente a la hidrólisis, el teprótido no es lo suficientemente resistente como para poder ser administrado por vía oral. Por consiguiente, el desarrollo de inhibidores selectivos del ECA se centró en el diseño de análogos que mejorasen la biodisponibilidad del modelo. No obstante, estudios preliminares demostraron que los análogos del teprótido que incorporaban el fragmento terminal Ala-Pro, en vez de Pro-Pro, resultaban más eficaces como inhibidores. Si bien estos análogos no resultaron más resistentes frente a la hidrólisis que la molécula original, sirvieron de base para el diseño racional de los inhibidores del ECA con utilidad terapéutica.

La analogía entre el ECA y ciertas metaloproteasas³ como las carboxipeptidasas, en concreto la carboxipeptidasa A bovina, llevó a plantear una hipótesis orientada hacia el diseño racional de inhibidores selectivos de este tipo de enzimas. Así, se conocía el modelo del centro activo de las carboxipeptidasas, en el que desempeñan un papel importante los siguientes elementos:

- a) Un centro con carga positiva, responsable de la formación de un enlace iónico con el resto aniónico del ácido carboxílico del sustrato.
- b) Un centro electrófilo, constituido por un átomo de Zn^{2+} que actúa como un ácido de Lewis activando el grupo carbonilo del enlace peptídico a hidrolizar (Figura 23.4).

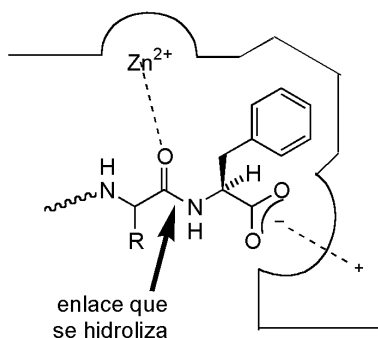


Figura 23.4. Modelo propuesto para la interacción del sustrato con el centro activo de la carboxipeptidasa A.

A partir de análogos del teprótido y del conocimiento de que el ECA hidroliza el segundo enlace peptídico a partir del resto de carboxilato terminal, se postuló el modelo de centro activo del ECA que se indica en la Figura 23.5.

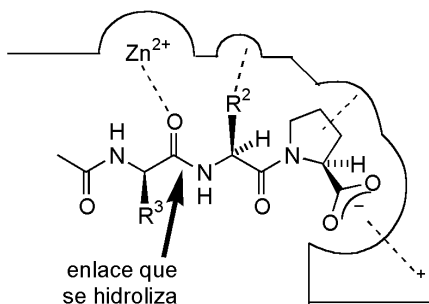


Figura 23.5. Modelo propuesto para la interacción de un sustrato con el centro activo del ECA.

En base a este modelo, el cambio del enlace amida hidrolizable por un enlace carbono-carbono, condujo a una serie de *N*-succinilprolinas (A, B, C, Figura 23.6) que mostraron cierta actividad como inhibidores competitivos del ECA. Estos compuestos pueden interaccionar con las zonas complementarias del centro activo postulado para el ECA, siendo destacable la interacción entre el átomo de Zn^{2+} y el resto de carboxilato terminal (Figura 23.6). Como era previsible, la diastereoselectividad en la inhibición enzimática puede correlacionarse con la configuración del centro estereogénico presente en la cadena de succinilo.

De entre las diversas *N*-succinilprolinas, la de estructura A (Figura 23.6) se eligió como cabeza de serie por tratarse del inhibidor más potente. Con objeto de mejorar su actividad, se introdujeron otros grupos funcionales capaces de mejorar la coordinación con el átomo de Zn^{2+} , un *ácido blando*,⁴ del centro activo del enzima. Así, el cambio de un grupo carboxilo por un grupo mercapto, una *base blanda*, condujo al *captopril* (Figura 23.6), un inhibidor selectivo del

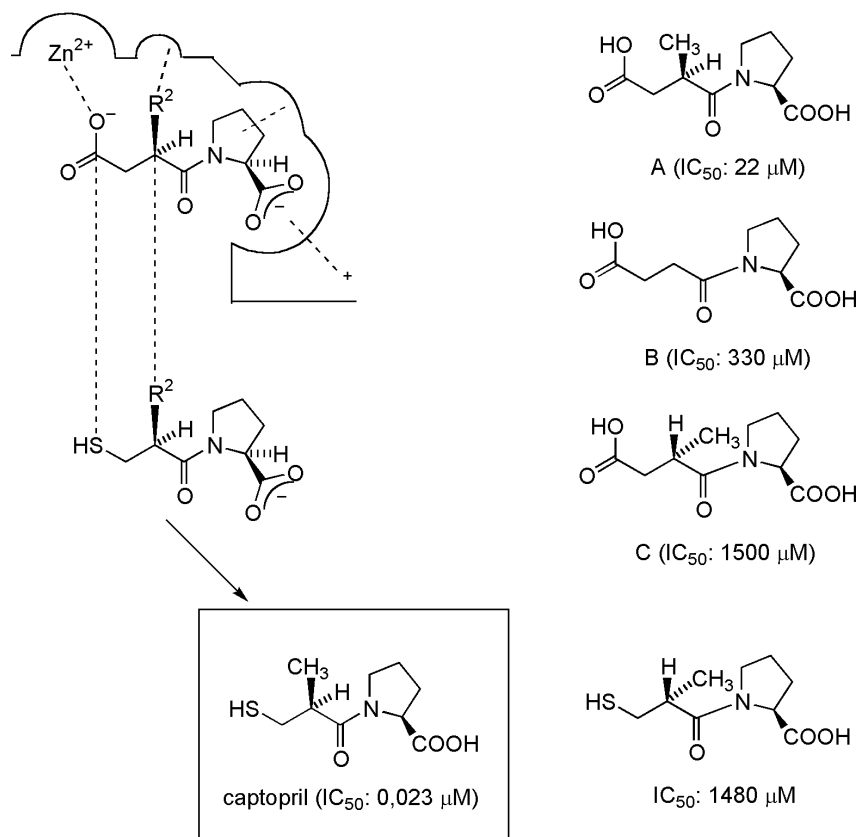


Figura 23.6. Desarrollo de *N*-succinilprolinas como inhibidores del ECA.

ECA cien veces más potente que el prototipo. El captropiril es administrable por vía oral, dada la resistencia a la hidrólisis del enlace peptídico de la prolina. Como es de esperar, el ECA muestra una elevada estereoselectividad, ya que el cambio de configuración del átomo de carbono que soporta el grupo metilo de la cadena lateral conduce a un análogo mucho menos potente.

23.1.1.2. Inhibidores del ECA análogos del estado de transición

Los inhibidores enzimáticos cuyo diseño se basa en la estructura del estado de transición de la reacción catalizada por la enzima a inhibir (análogos del estado de transición), constituyen uno de los métodos de diseño racional más eficaces de que se dispone. Esto se debe a la elevada afinidad que presenta el centro activo de la enzima frente a especies estructuralmente relacionadas con el estado de transición que, recordemos, representa el estado de máxima energía del complejo enzima-sustrato de la reacción (Capítulo 4). Este método de diseño exige el conocimiento previo del mecanismo exacto del proceso catalítico

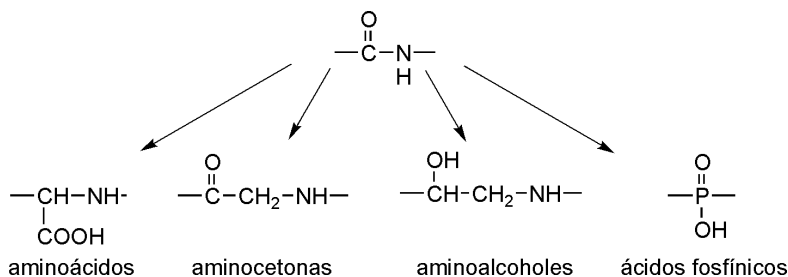


Figura 23.9. Agrupaciones funcionales alternativas al enlace peptídico en el diseño de peptidomiméticos análogos del estado de transición.

Fruto de estas modificaciones es el *enalapril* (profármaco que requiere la hidrólisis del éster, cuya absorción oral es mejor que la del ácido libre) así como diversas copias terapéuticas, algunas de las cuales se indican en la Figura 23.10.

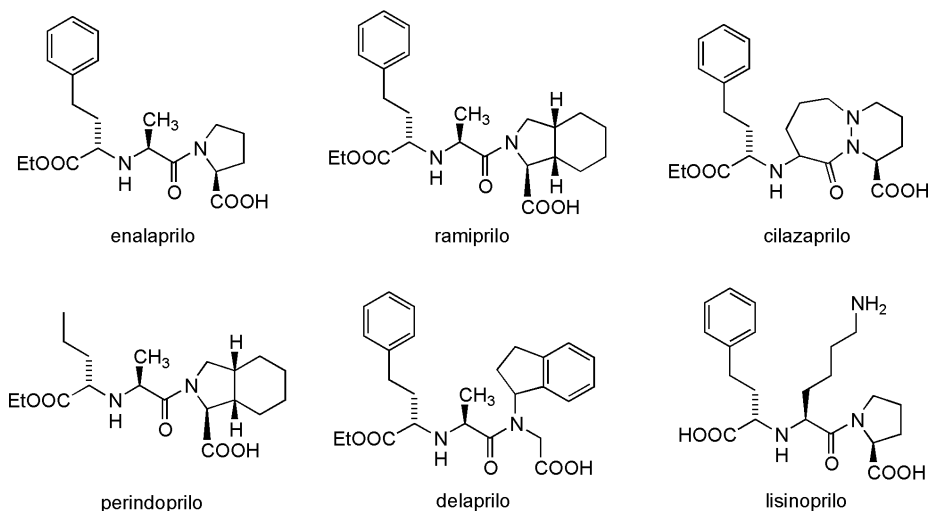


Figura 23.10. Algunos de los inhibidores del ECA, análogos del estado de transición.

23.1.2. Inhibidores de la proteasa del VIH

La proteasa del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH-1) pertenece a la familia de las aspartil-proteasas y resulta esencial en el proceso de replicación del virus del SIDA. Su función más importante es la hidrólisis de la glicoproteína gp160, precursor de otros péptidos de menor tamaño esenciales para la maduración del virus. Dado su papel clave en la replicación vírica, el diseño de inhibidores selectivos de esta enzima constituye un campo de gran actualidad en el desarrollo de nuevos fármacos útiles contra el SIDA. Un aspecto esencial en el auge alcanzado por esta estrategia de diseño en los últimos años, ha sido

el conocimiento de la estructura tridimensional de la enzima, así como la de varios complejos enzima-inhibidor, lo que ha permitido un mejor conocimiento de su mecanismo de acción.

Los estudios de difracción de rayos X a partir de la proteasa del VIH cristalizada han mostrado que se trata de un dímero constituido por 99 aminoácidos. El mecanismo de hidrólisis postulado se indica en la Figura 23.11. El sustrato resulta «anclado» en las inmediaciones del centro activo de la enzima como consecuencia de los enlaces de hidrógeno que se establecen entre los restos de glicina y de isoleucina próximos al centro activo y los grupos carbonilo contiguos al enlace hidrolizable. La estabilización a través de los restos de isoleucina requiere la participación de una molécula de agua adicional. En la etapa de hidrólisis del enlace peptídico, dos restos de aspartato actúan como base arrancando un protón de la molécula de agua estabilizando la especie tetraédrica que se desarrolla durante el estado de transición de la reacción.

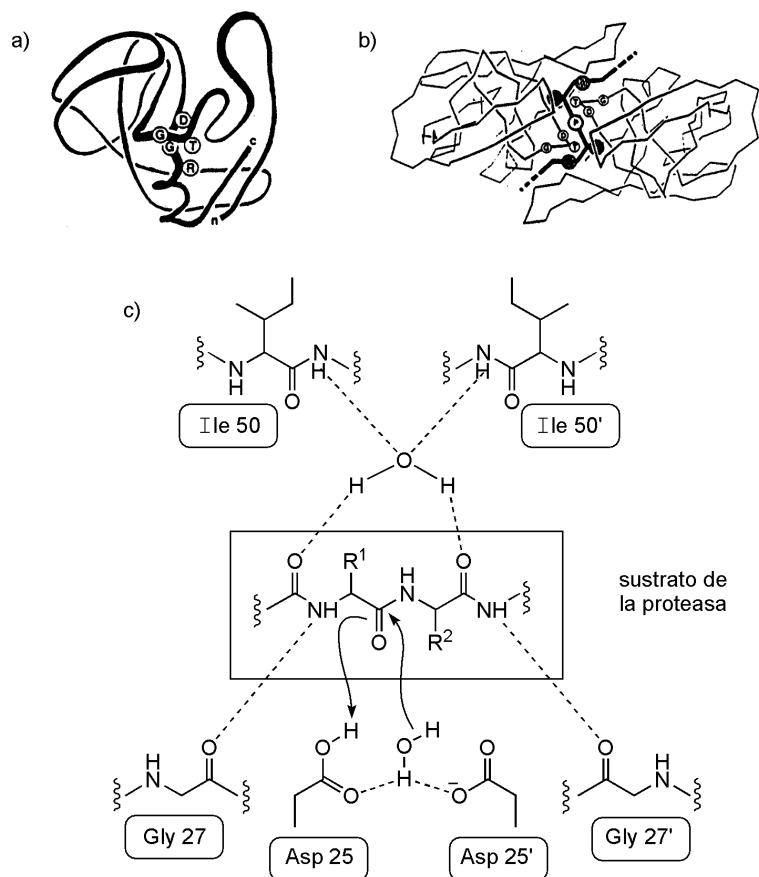


Figura 23.11. Proteasa del VIH: a) Estructura tridimensional de uno de los monómeros; b) estructura tridimensional del complejo enzima-sustrato; c) mecanismo de hidrólisis.

23.1.2.1. Peptidomiméticos

El conocimiento de la estructura tridimensional de la enzima ha permitido la aplicación de técnicas de modelización molecular (Capítulo 9) en el diseño de inhibidores selectivos. La mayor parte de los inhibidores de la proteasa del VIH desarrollados hasta la fecha se basan en *análogos del estado de transición* de la etapa de hidrólisis. En este caso, los grupos isómeros del enlace peptídico que han resultado más eficaces son el hidroxietileno y la hidroxietilamina (Figura 23.12). Estos grupos serían capaces de mimetizar la ordenación tetraédrica del estado de transición generado en la hidrólisis del enlace peptídico.

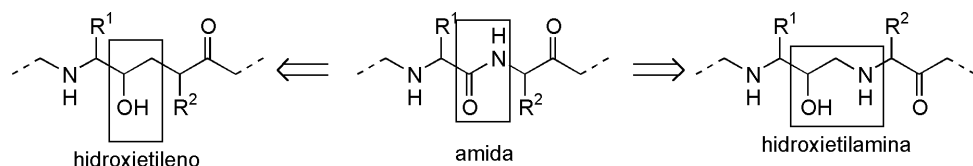


Figura 23.12. Grupos funcionales con los que se sustituye la función amida en el diseño de análogos del estado de transición de la proteasa del VIH.

En la Figura 23.13 se indican algunos de los inhibidores selectivos de la proteasa del VIH diseñados de acuerdo con estos principios.

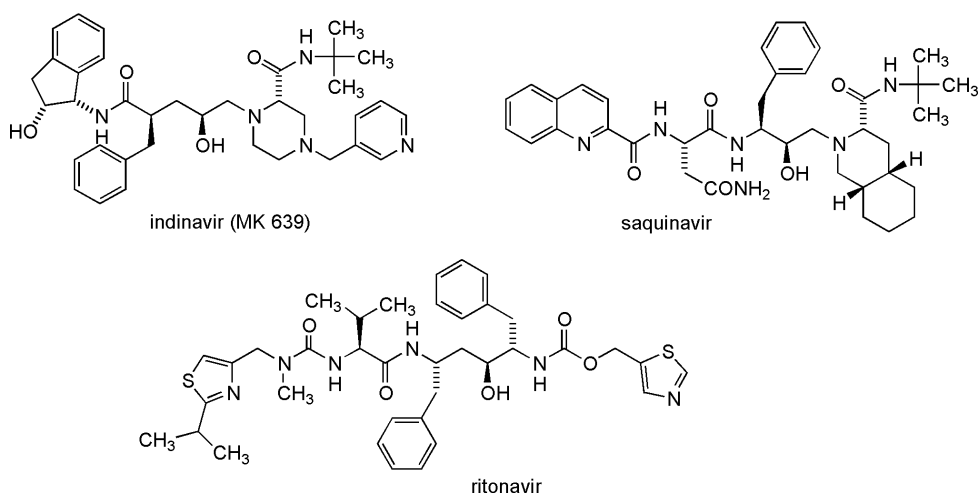


Figura 23.13. Inhibidores de la proteasa del VIH.

Estos compuestos, administrados junto con inhibidores de la transcriptasa reversa del VIH (Capítulo 29) en forma de asociaciones que reciben el nombre genérico de «cócteles de fármacos», representan la aproximación más eficaz de que se dispone hoy día para el tratamiento y control del SIDA.

23.1.2.2. Inhibidores de naturaleza no peptídica

Con objeto de paliar la baja biodisponibilidad oral que presentan algunos de los peptidomiméticos indicados en el apartado anterior, se han dedicado numerosos esfuerzos al desarrollo de inhibidores de naturaleza no peptídica y selectivos de la proteasa del VIH. En este sentido, el conocimiento de la estructura dímera simétrica de la proteasa VIH (Figura 23.11) ha permitido el diseño de nuevos inhibidores basados en su capacidad para interaccionar de forma complementaria con el centro activo de la enzima. Ello ha conducido a inhibidores caracterizados por poseer elementos de simetría equivalentes a los del enzima (un eje de simetría C_2). Un ejemplo interesante lo constituyen los análogos del estado de transición derivados de las ureas cíclicas representadas en la Figura 23.14. En esta familia de compuestos, el grupo carbonilo del sistema heterocíclico desempeña el papel de la molécula de agua ubicada entre los restos de Ile50 y Ile50' (Figura 23.11) y los grupos hidroxilo interaccionan con los restos de Asp25 y Asp25' del centro activo de la enzima. Esta situación es análoga a la que se produce en el estado de transición de la reacción de hidrólisis.

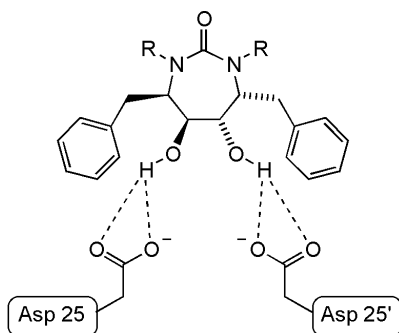


Figura 23.14. Ureas cíclicas con simetría C_2 .

A partir de consideraciones semejantes se han diseñado otras moléculas con simetría C_2 (Figura 23.15).

23.2. INHIBIDORES DE ESTERASAS

Las esterasas constituyen un grupo de enzimas que catalizan la hidrólisis de ésteres. Un tipo de esterasas son las *lipasas gastrointestinales*, que catalizan la hidrólisis de los triglicéridos como paso previo a su absorción intestinal. En los seres humanos se conocen cuatro tipos de enzimas lipolíticas que participan en la digestión de las grasas: la lipasa pancreática (la más importante), la lipasa gástrica, la carboxiléster lipasa y la fosfolipasa A_2 . Dado que una reducción en la tasa de absorción de triglicéridos puede resultar beneficiosa en el control de la obesidad, se han desarrollado algunas líneas de investigación orientadas hacia la obtención de inhibidores selectivos de lipasas.

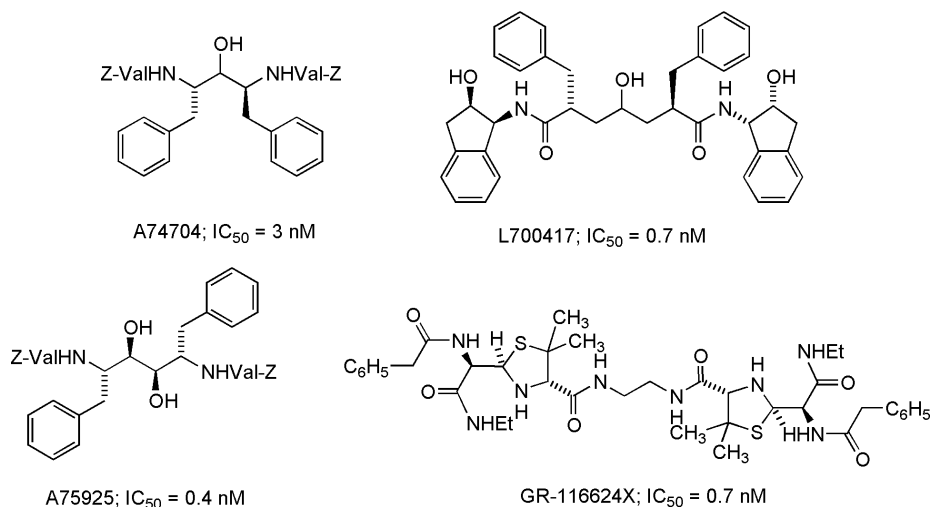


Figura 23.15. Inhibidores de la proteasa del VIH con simetría C_2 .

El *orlistat* (Figura 23.16) es un potente inhibidor de las lipasas gastrointestinales que procede de la modificación molecular de la lipstatina, un inhibidor de lipasas aislado de cultivos de *Streptomyces toxytricini*.

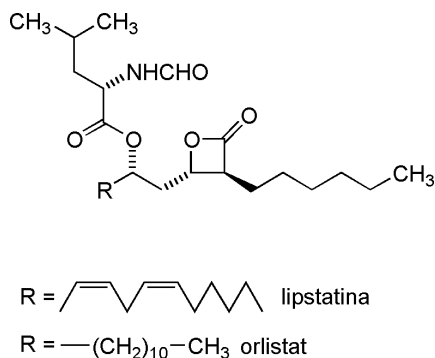


Figura 23.16. Lipstatina y orlistat: inhibidores de lipasas gastrointestinales.

El mecanismo de acción de este tipo de compuestos se basa en la *acilación irreversible* de las lipasas por reacción entre la agrupación de β -lactona y un nucleófilo del centro activo de la enzima, generalmente un grupo hidroxilo de algún resto de serina.

Otro grupo de esterasas que constituyen dianas terapéuticas de interés son las *fosfodiesterasas*. Este grupo de enzimas catalizan la hidrólisis de la función fosfodiéster de diversos mensajeros secundarios, como el AMP_c (Figura 23.17) o el GMP_c , que se forman como resultado de la interacción de ciertos fármacos o biomoléculas endógenas con sus receptores específicos (Capítulo 4).

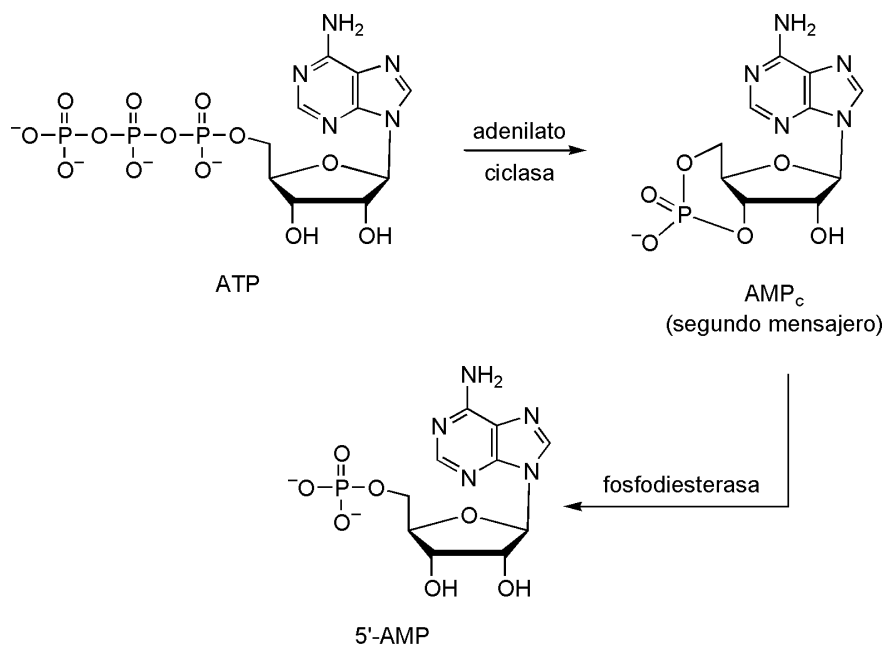


Figura 23.17. Biosíntesis y metabolismo del AMP_c.

Se han caracterizado diversas fosfodiesterasas, de las que se conocen algunos inhibidores selectivos. En concreto, la *amrinona* y la *milrinona* (Figura 23.18) son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa de tipo III que se emplean como cardiotónicos por aumentar los niveles de AMP_c.

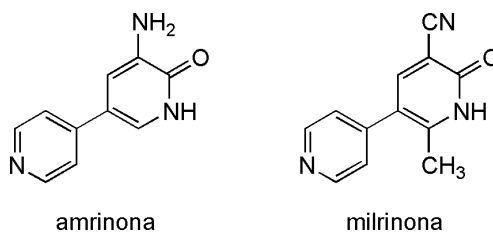


Figura 23.18. Inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo III.

Un fármaco de reciente introducción es el *sildenafil* (Figura 23.19). Se trata de un análogo estructural de la cafeína que, al igual que el resto de bases xántricas, es un inhibidor de las fosfodiesterasas. En concreto, el sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa de tipo V, un tipo específico de fosfodiesterasa del GMP_c que se localiza en las células musculares lisas de los cuerpos cavernosos del pene, por lo que se emplea en el tratamiento de la disfunción eréctil.

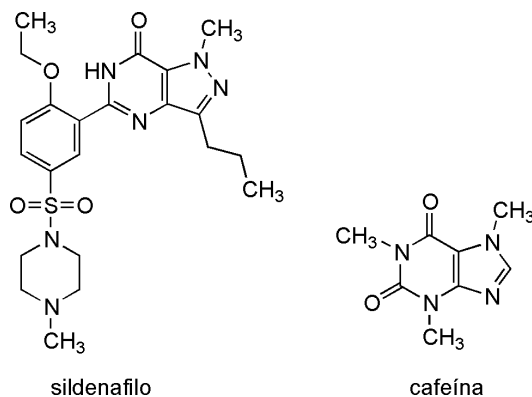


Figura 23.19. Relación estructural entre el sildenafilo y la cafeína.

23.3. INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA (SIALIDASA)

La neuraminidasa o sialidasa es una de las glicoproteínas de la cubierta de los virus de la gripe (influenza A y B). Esta enzima cataliza la hidrólisis de los residuos terminales de ácido siálico de los glicoconjugados y glicolípidos y resulta esencial para los mecanismos de infección del virus. Dado que esta enzima no suele estar sujeto a mutaciones, se ha utilizado recientemente como diana para el diseño racional de inhibidores selectivos como fármacos antigripales potenciales. Estudios de modelización molecular a partir de la estructura cristalina de la enzima, han dado como resultado el desarrollo de nuevos fármacos, algunos de los cuales se indican en la Figura 23.20.

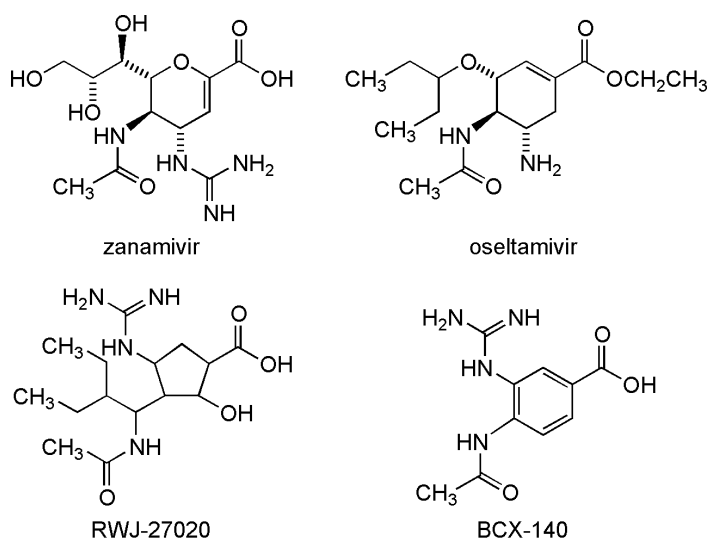
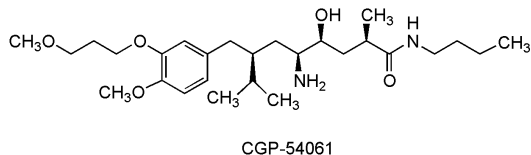
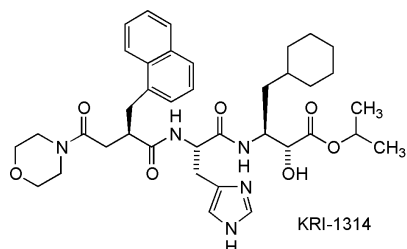


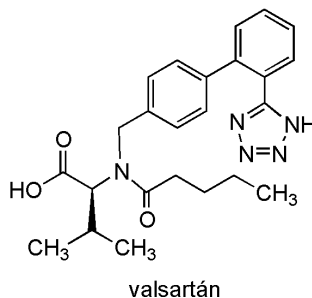
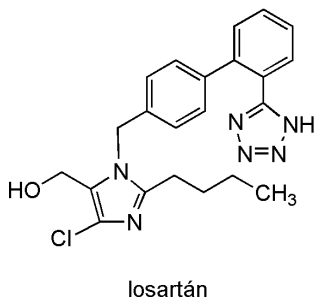
Figura 23.20. Inhibidores de la neuraminidasa.

Notas

1. Los inhibidores de la renina son farmacológicamente más seguros que los inhibidores del ECA, ya que no dan lugar a la inactivación de la bradiquinina. Los primeros inhibidores de la renina que se estudiaron fueron algunos productos naturales de naturaleza peptídica, activos únicamente por vía intravenosa. Desde hace algunos años se están desarrollando peptidomiméticos activos por vía oral que se encuentran en fase avanzada de desarrollo. En la figura siguiente se indican algunos de los más representativos.



2. Se han desarrollado fármacos que actúan por bloqueo selectivo de los receptores AT_1 de la angiotensina. El *losartán* y el *valsartán* son dos fármacos representativos de este grupo.



3. Las metaloproteasas son un grupo de enzimas proteolíticas que se caracterizan por presentar un átomo metálico como grupo prostético en su centro activo.
4. Los conceptos de ácidos y bases duros y blandos se han introducido en el Capítulo 4.

Inhibidores de la biosíntesis de la pared celular bacteriana

El grupo más representativo de inhibidores de la pared celular bacteriana es el de los antibióticos β -lactámicos, que se caracterizan estructuralmente por presentar la agrupación de β -lactama. Como veremos a continuación, esta característica estructural es esencial para la actividad antibacteriana de estos compuestos. En este grupo de antibióticos se incluyen las *penicilinas*, las *cefalosporinas*, el *ácido clavulánico*, la *tienamicina* y las *monobactamas* (Figura 24.1).

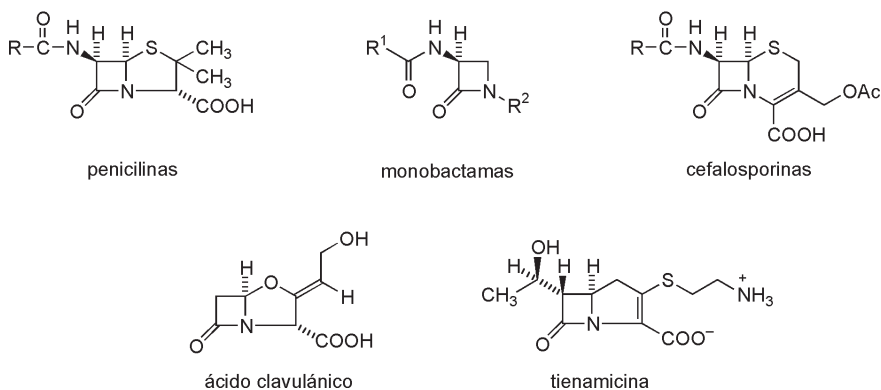


Figura 24.1. Estructura general de los antibióticos β -lactámicos más representativos.

24.1. DESCUBRIMIENTO, ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE LAS PENICILINAS

Los antibióticos β -lactámicos tienen su origen en los estudios de Alexander Fleming quien, en 1928, observó de manera fortuita que ciertos cultivos bac-

terianos que habían sido dejados al aire en el laboratorio habían resultado contaminados por hongos. Lo más interesante de su observación fue la constatación de que el crecimiento bacteriano había resultado inhibido alrededor de las colonias de hongos. Ello llevó a Fleming a la conclusión de que los hongos producían sustancias capaces de inhibir el crecimiento bacteriano. Un estudio más minucioso permitió la identificación de especies del género *Penicillium*, un tipo de hongo relativamente raro, como el agente causante de la contaminación. Aunque en el laboratorio de Fleming no se trabajaba con hongos, pudo descubrirse que la contaminación procedía de esporas que, provenientes de otro laboratorio vecino, habían entrado en los cultivos bacterianos de Fleming. La contaminación de las colonias bacterianas por hongos, que a los ojos de muchos investigadores habría representado un grave trastorno, a los ojos de Fleming supuso lo que finalmente habría de ser uno de los hallazgos más trascendentales de la Química Terapéutica del siglo XX: el descubrimiento de la penicilina.

Aunque Fleming siguió trabajando varios años sobre las sustancias antibacterianas producidas por *Penicillium*, su conclusión al respecto fue que esas sustancias debían de ser muy inestables como para permitir su aislamiento y su uso terapéutico. Sin embargo, en 1938, Florey y Chain, utilizando un método de aislamiento más cuidadoso que el empleado por Fleming, consiguieron extractos del principio activo de *Penicillium* que mostraron una gran actividad antibacteriana *in vivo*. Hacia 1945, los procesos de fermentación (Apartado 24.3), permitieron obtener penicilina G (bencilpenicilina, Figura 24.2) en cantidades suficientes para su uso masivo por el ejército aliado en la Segunda Guerra Mundial.

Aunque se disponía de un nuevo principio activo en terapéutica, la estructura de la penicilina fue objeto de intensos debates dada la disparidad de estructuras propuestas. Sin embargo, como suele ocurrir frecuentemente en el campo de los productos naturales, no fue hasta que se determinó su estructura por difracción de rayos X (Hodgkins, 1945) cuando quedó zanjada la polémica.

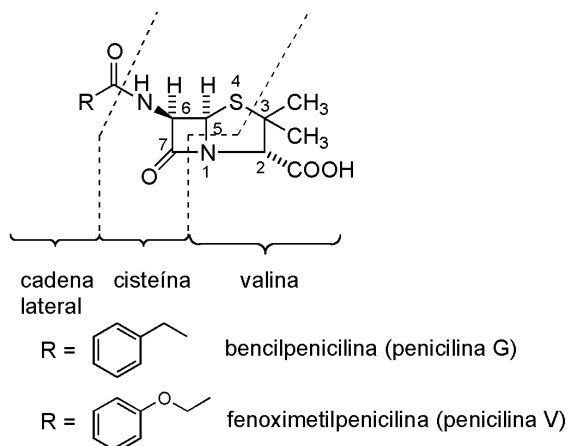


Figura 24.2. Origen biosintético de las penicilinas.

La estructura del núcleo de las penicilinas consiste en un anillo de β -lactama fusionado con uno de tiazolidina. Biosintéticamente, proceden de un ácido carboxílico, cuyo resto acilo constituye la cadena lateral, y de los aminoácidos cisteína y valina (Figura 24.2).

La estructura tridimensional de las penicilinas pone de manifiesto algunos aspectos esenciales de su reactividad. Así, adoptan una estructura en forma de «libro semiabierto» en la que no es posible la coplanaridad entre el sistema π del grupo carbonilo de la posición 7 y el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno de la posición cabeza de puente (Figura 24.3). De este modo, no es posible la estabilización por resonancia de la amida, lo que explica la mayor reactividad del sistema de la β -lactama en comparación con las lactamas de mayor tamaño.

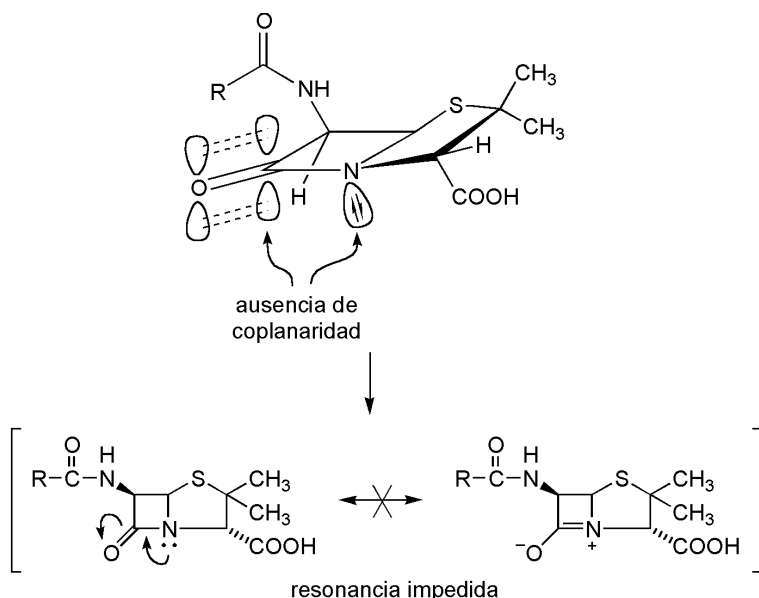


Figura 24.3. Geometría del sistema de β -lactama.

Como indicaremos más adelante, la elevada reactividad del sistema de β -lactama resulta esencial para explicar el mecanismo de acción a nivel molecular de estos compuestos.

24.2. MODO Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS PENICILINAS

Las penicilinas inhiben el crecimiento bacteriano por interferencia con el proceso de biosíntesis de la pared celular bacteriana. Puesto que esta estructura no existe en las células eucariotas, este modo de acción condiciona su *selectividad* por las células bacterianas.

La pared celular está formada por una estructura de peptidoglicano, es decir, por unidades peptídicas y glucosídicas que forman un entramado tridimensional (Figura 24.4). Es interesante destacar la presencia de numerosos restos de aminoácidos de la serie D en esta estructura.

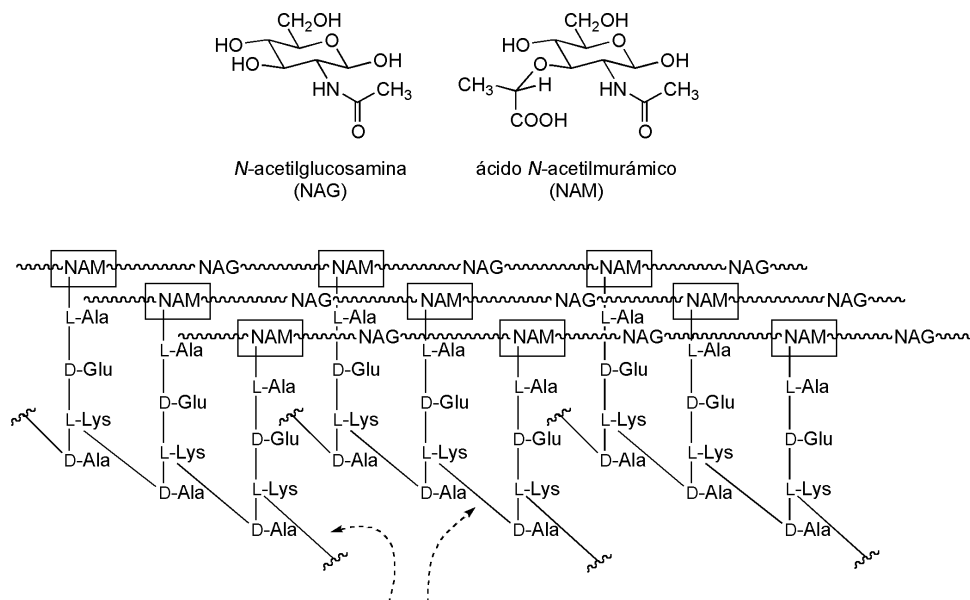


Figura 24.4. Estructura tridimensional de la pared celular bacteriana.

Uno de los enlaces esenciales de este entramado molecular de la pared celular bacteriana es el formado entre un resto de glicina (Gly) y uno de D-alanina (D-Ala). La formación de este enlace está catalizada por la enzima transpeptidasa, como se indica en la Figura 24.5.

Uno de los mecanismos de acción más aceptados para las penicilinas es el basado en su similitud estructural con la conformación adoptada por el fragmento D-Ala-D-Ala que interviene en la formación de los enlaces cruzados (Figura 24.6).

Así, las penicilinas son reconocidas erróneamente como sustrato por la transpeptidasa, cuyo centro activo queda acilado por reacción con el sistema de β -lactama. Esta acilación depende, esencialmente, de dos factores: la reactividad de la β -lactama y su orientación adecuada para permitir el ataque de un resto nucleófilo del centro activo de la enzima. La orientación del antibiótico en el seno de la proteína dependerá de los grupos funcionales que rodean al carbonilo β -lactámico, especialmente el grupo carboxilato de la posición 2 y el sustituyente R de la carboxamida de la posición 6. Estos grupos establecen una primera interacción reversible con la enzima, seguida de la formación del enlace covalente irreversible. La transpeptidasa acilada en su centro activo es incapaz

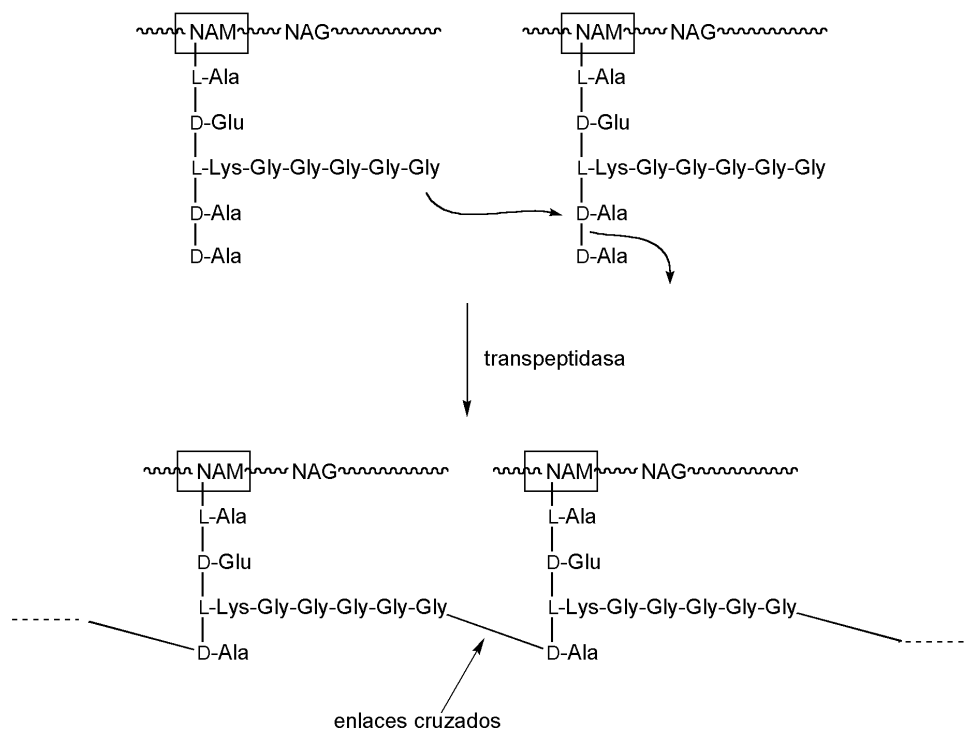


Figura 24.5. Esquema de la reacción catalizada por la enzima transpeptidasa.

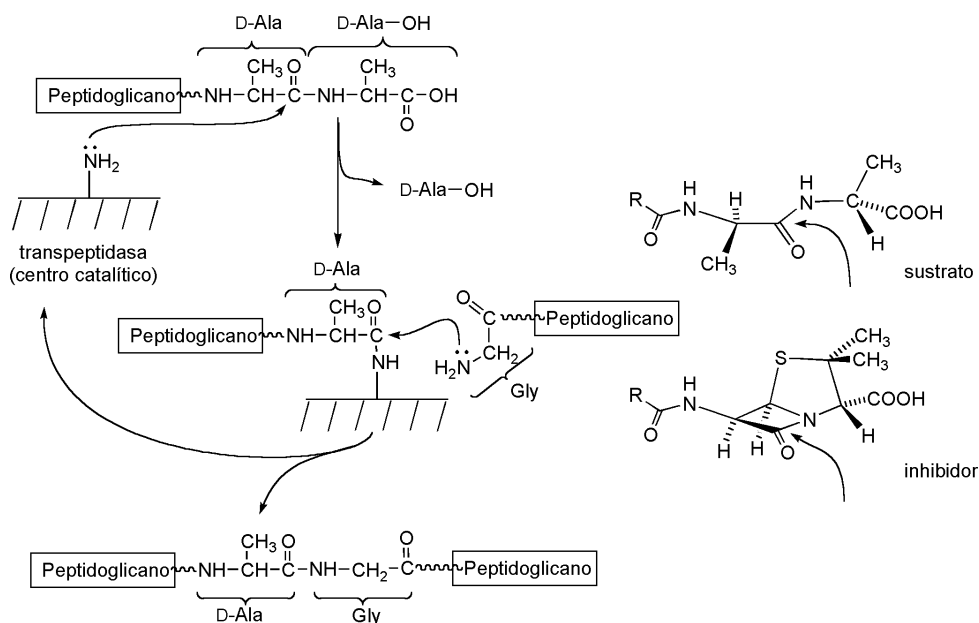


Figura 24.6. Mecanismo de formación de enlaces cruzados en la estructura del peptidoglicano.

de reaccionar con el resto de glicina de la cadena lateral del peptidoglicano, por lo que queda interrumpido el proceso de formación de la pared celular bacteriana (Figura 24.7).

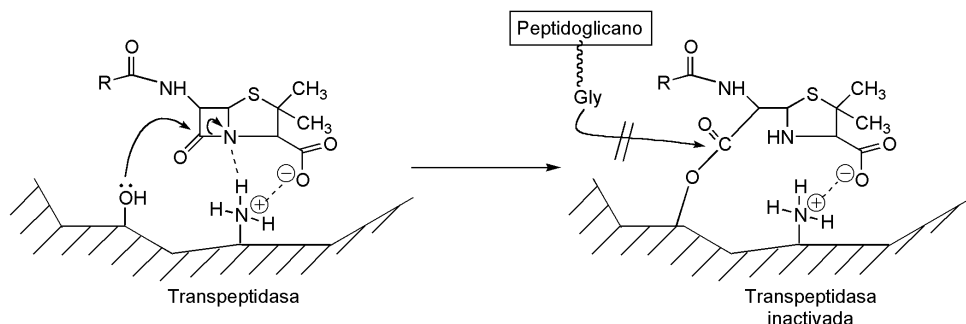


Figura 24.7. Bloqueo del centro activo de la transpeptidasa por las penicilinas.

Con objeto de acomodar algunas observaciones que no parecen concordar con el mecanismo anteriormente propuesto, se ha sugerido un mecanismo alternativo, de tipo alostérico, para explicar la inhibición de la transpeptidasa por las penicilinas. Según esta hipótesis, la acilación por parte de la β -lactama no tendría lugar a nivel del centro activo sino en una zona accesoria próxima al mismo que impediría el acceso del peptidoglicano al centro activo (Figura 24.8).

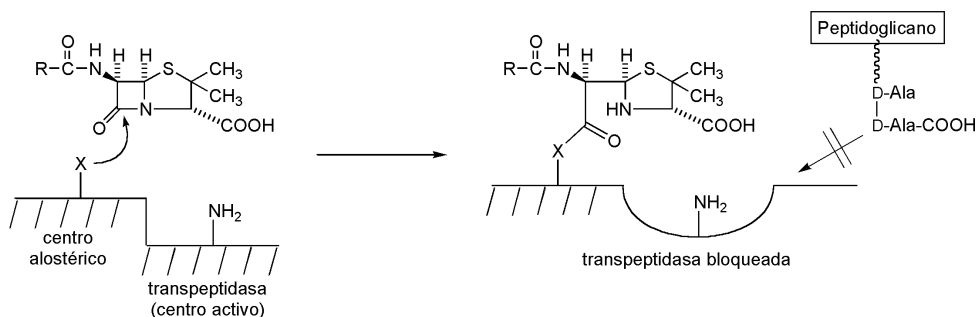


Figura 24.8. Inhibición de la transpeptidasa por las penicilinas (modelo alostérico).

24.3. PENICILINAS BIOSINTÉTICAS: ALCANCE Y LIMITACIONES

El descubrimiento de la penicilina G y de su potencial terapéutico estimuló la puesta a punto de procesos industriales que permitiesen su obtención a gran escala. Los *métodos fermentativos* fueron los primeros que se optimizaron con dicha finalidad. De este modo, a partir de nutrientes adecuados y de los precursores estructurales necesarios (cisteína, valina y un precursor de la cadena

lateral), se obtuvieron diversas penicilinas a partir de extractos de cultivos de *Penicillium*. Por incorporación de ácido fenilacético en el medio de cultivo se obtuvo la bencilpenicilina (penicilina G), mientras que la incorporación de ácido fenoxiacético condujo a la penicilina V (Figura 24.9). En general, las limitaciones impuestas por los procesos enzimáticos de biosíntesis condicionan la naturaleza de la cadena lateral de este tipo de penicilinas. Así, únicamente es posible la incorporación de ácidos carboxílicos no sustituidos en posición α (RCH_2COOH), lo que restringe el rango de variabilidad estructural.

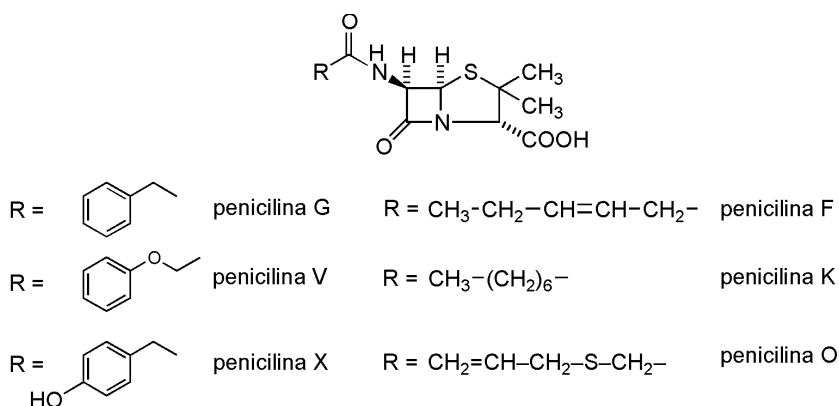


Figura 24.9. Penicilinas obtenidas por fermentación.

Las penicilinas obtenidas por fermentación presentan una serie de *limitaciones químicas, farmacocinéticas y farmacológicas*. En general, se trata de compuestos químicamente lábiles tanto en medio ácido como en medio básico, por lo que su aislamiento es difícil y no es posible su administración por vía oral. Como es previsible, los principales productos de degradación son los que resultan de la apertura del sistema de β -lactama, lo que da lugar a derivados inactivos. En la Figura 24.10 se indican algunos de ellos así como su formación a partir de una penicilina.

En lo que respecta a su *farmacocinética*, las penicilinas biosintéticas, administradas en forma de sal sódica, tienen una vida media corta (entre 3 y 5 horas) debido a su elevada solubilidad en agua y a su rápida eliminación por la orina. Ello obliga al empleo de dosis elevadas y repetidas para alcanzar niveles plasmáticos eficaces, lo que representó un serio problema en los años en los que la producción de penicilinas era todavía escasa. Por último, indicaremos que las limitaciones *farmacológicas* de las penicilinas biosintéticas se centran a tres niveles: por una parte, su inactivación enzimática por parte de las β -lactamasas.¹ Por otra parte, el espectro de acción de las penicilinas biosintéticas está limitado a las bacterias Gram-positivas, ya que la mayoría de las Gram-negativas suelen ser resistentes.² Por último, la aparición de fenómenos alérgicos en ciertos individuos limita seriamente el uso de este tipo de antibióticos.³

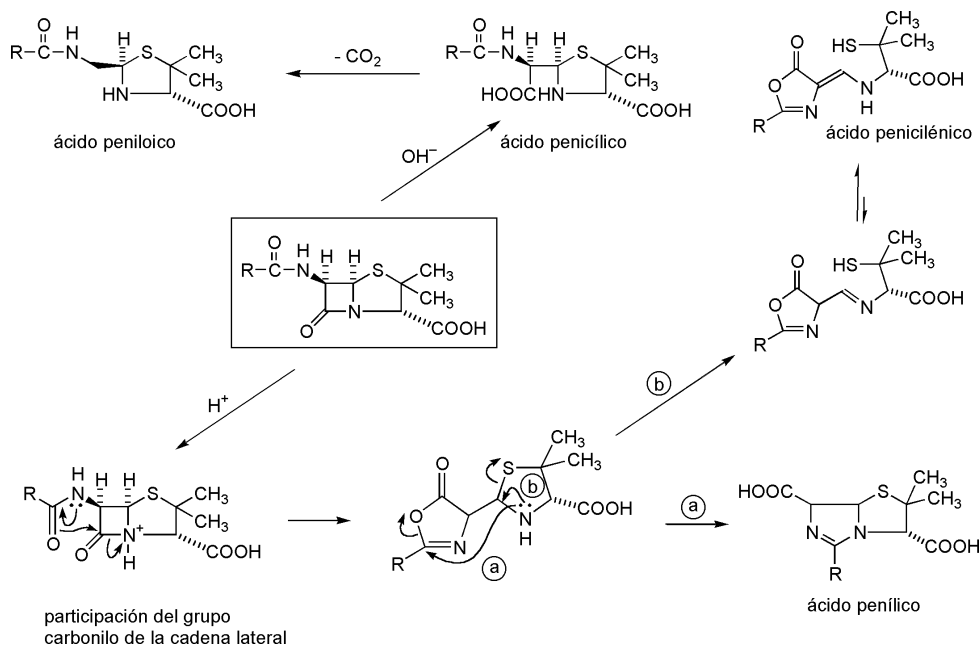


Figura 24.10. Principales reacciones de degradación de las penicilinas.

Todas estas limitaciones estimularon el desarrollo de análogos de las penicilinas en los que se pudieran evitar o reducir la mayor parte de estas propiedades adversas. En el apartado siguiente se indican las modificaciones más significativas orientadas con esta finalidad.

24.4. FARMACOMODULACIÓN DE LAS PENICILINAS

24.4.1. Solución al problema farmacocinético: formación de sales de liberación sostenida

Una de las primeras modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre las penicilinas consistió en la formación de sales que, administradas por vía parenteral, permitieran la acumulación del antibiótico en los tejidos grasos y su liberación sostenida de modo semejante a lo descrito para ciertas hormonas esteroideas (Capítulo 19). De este modo, es posible una menor dosificación con pautas más espaciadas, ya que la vida media plasmática del antibiótico aumenta considerablemente⁴. Las sales más frecuentemente utilizadas con esta finalidad son las de *benzatina*, *benetamina* y *procaína* (Figura 24.11). En la asociación penicilina-procaína se aprovecha, además, el efecto anestésico local de la procaína, dado que dichas asociaciones se administran en forma de suspensiones por vía parenteral y pueden resultar dolorosas.

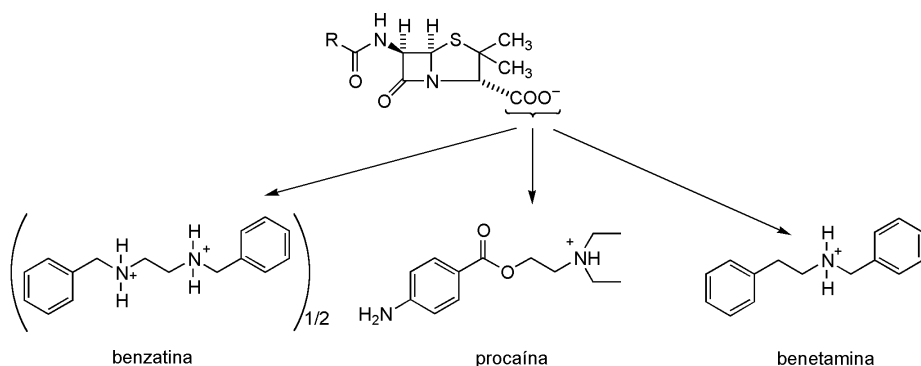


Figura 24.11. Sales de penicilina de liberación sostenida.

24.4.2. Penicilinas semisintéticas

Las penicilinas semisintéticas difieren de la penicilina natural, o de las procedentes de fermentación, en la naturaleza de la cadena lateral. Puesto que en las penicilinas semisintéticas esta cadena se incorpora mediante procesos químicos no enzimáticos, las posibilidades de variación estructural a este nivel son más amplias que las que ofrecen los procesos de fermentación.

Con el desarrollo de las penicilinas semisintéticas se han resuelto la mayor parte de los problemas inherentes a las primeras penicilinas naturales y biosintéticas. Así, se han conseguido compuestos más estables químicamente, más resistentes frente a las β -lactamasas y con un espectro de acción más amplio.

Para la preparación de penicilinas semisintéticas se parte del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), resultante de la eliminación de la cadena lateral de la penicilina G (Figura 24.12).

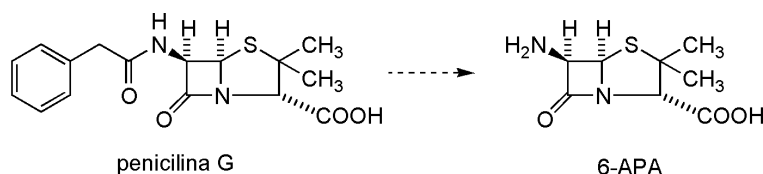


Figura 24.12. Penicilina G y ácido 6-aminopenicilánico (6-APA).

Desde un punto de vista químico, la hidrólisis de la cadena lateral en presencia del sistema de β -lactama no es sencilla. Por ello, los primeros métodos descritos para la obtención del 6-APA estaban basados en procesos de fermentación en ausencia de precursores de la cadena lateral. Sin embargo, los rendimientos de 6-APA mediante de este proceso resultaban muy bajos como para ser interesantes a nivel industrial. Posteriormente, se desarrolló un método basado

en la acción de ciertas enzimas específicas de diversas procedencias. Se trata de las llamadas penicilínidasas o penicilinasas.⁵ Dichas enzimas, convenientemente inmovilizadas sobre soportes adecuados, permiten la degradación de la cadena lateral de las penicilinas G o V sin afectar el sistema de β -lactama. Aunque este método todavía se emplea en la actualidad, se han desarrollado diversos métodos químicos que permiten asimismo la degradación selectiva de la cadena lateral con elevados rendimientos. La obtención de las diversas penicilinas semisintéticas se consigue por acilación del 6-APA así obtenido.

24.4.2.1. Penicilinas semisintéticas resistentes a los ácidos

Una de las razones de la elevada reactividad química de las penicilinas frente a los ácidos es la tensión del sistema de β -lactama, responsable también de la actividad antibiótica de estos compuestos. Por otra parte, la degradación de las penicilinas en medio ácido se inicia con un ataque nucleófilo intramolecular del grupo carbonilo de la cadena lateral sobre el sistema de β -lactama protonado (Figura 24.10). El diseño racional de penicilinas resistentes a los ácidos se ha basado en la incorporación de *sustituyentes atrayentes de electrones por efecto inductivo en posición α del grupo carbonilo de la cadena lateral*, de manera que queda así reducido el carácter nucleófilo de dicho grupo. En realidad, la penicilina V (fenoximetilpenicilina) es el único ejemplo de penicilina biosintética con mayor resistencia frente a los ácidos y administrable, por tanto, por vía oral. Sin embargo, su espectro antibacteriano es menor que el de la bencilpenicilina y su uso es limitado. En la Figura 24.13 se indican algunas de las penicilinas resistentes al medio ácido.

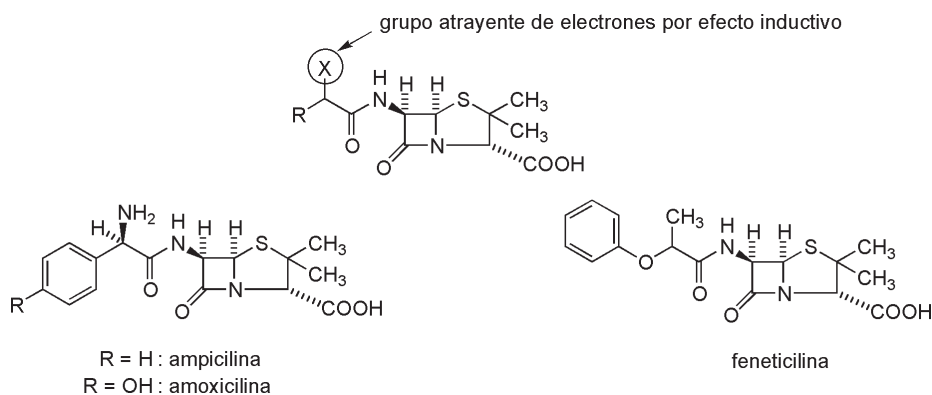


Figura 24.13. Penicilinas resistentes al medio ácido.

La *ampicilina* y la *amoxicilina* son dos de las penicilinas más empleadas debido tanto a su mayor resistencia frente a los ácidos como a su *amplio espectro de acción* (en el Apartado 24.4.2.3 se tratarán con más detalle las penicilinas de amplio espectro). La administración por vía oral de estos antibióticos

plantea, no obstante, nuevos problemas derivados de su escasa absorción intestinal. Ello es debido al carácter anfótero («zwitteriónico») de estos compuestos, dado que presentan un grupo amino y un grupo carboxilato en la misma molécula. El problema puede resolverse enmascarando uno de los grupos polares para dar lugar a un profármaco más fácilmente absorbible, que revierta a la forma activa tras la absorción intestinal. En la Figura 24.14 se indican algunas de las modificaciones realizadas sobre la ampicilina con esta finalidad.

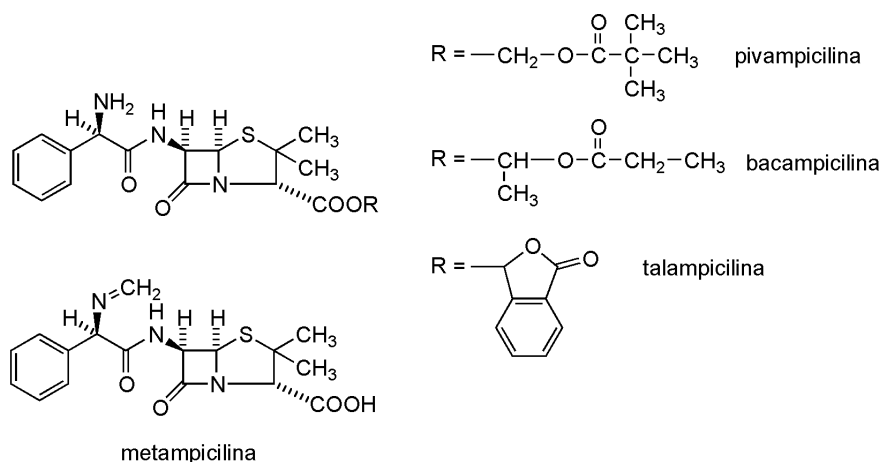


Figura 24.14. Profármacos de la ampicilina en los que se mejora la absorción intestinal.

Es interesante destacar que los ésteres aciloximetílicos son susceptibles de hidrólisis por esterasas no específicas, de acuerdo con el mecanismo indicado en la Figura 24.15.

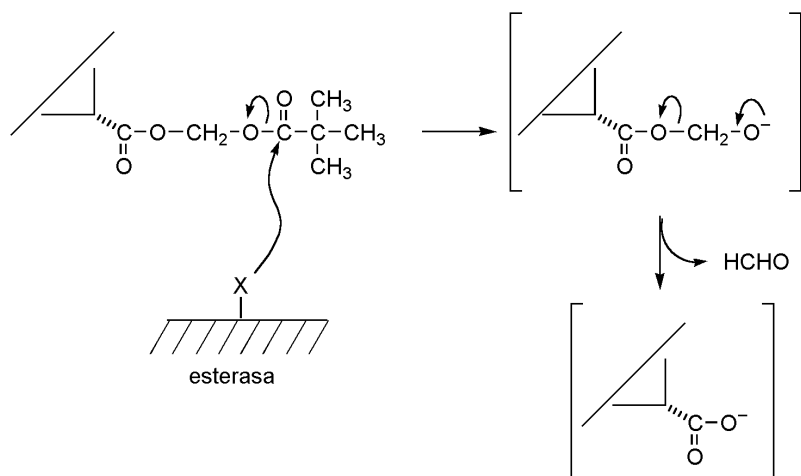


Figura 24.15. Hidrólisis de los ésteres aciloximetílicos.

24.4.2.2. Penicilinas semisintéticas resistentes a las β -lactamasas

Como hemos indicado anteriormente, las β -lactamasas catalizan la hidrólisis del sistema de β -lactama (Figura 24.16).

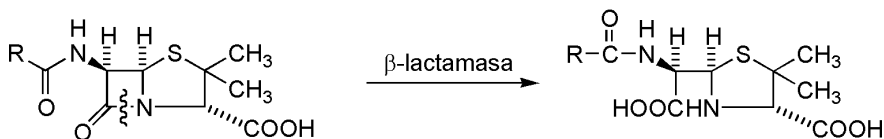


Figura 24.16. Hidrólisis mediada por las β -lactamasas.

La estrategia empleada en el diseño de penicilinas resistentes a las β -lactamasas ha consistido en la incorporación de *sustituyentes voluminosos en la cadena lateral* con la finalidad de dificultar la hidrólisis de la β -lactama por impedimento estéreo (Figura 24.17).

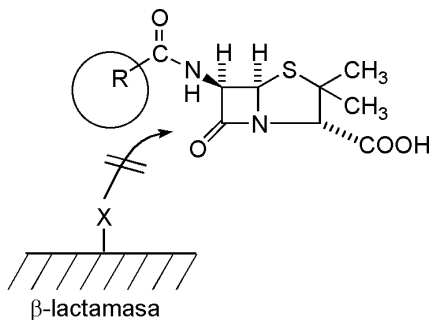


Figura 24.17. Bloqueo de la β -lactama por los sustituyentes voluminosos de la cadena lateral.

Desgraciadamente, los primeros análogos diseñados con este criterio tropezaron con un problema en cierto modo previsible. Así, puesto que el mecanismo de acción de estos antibióticos se basa en la reacción de la β -lactama con el centro activo de la enzima transpeptidasa (Apartado 24.2), los sustituyentes de la cadena lateral excesivamente voluminosos condujeron a compuestos que, aunque resistentes frente a las β -lactamasas, resultaron prácticamente inactivos. Fue necesario, por tanto, afinar al máximo el diseño hasta conseguir sustituyentes compatibles con el mecanismo de acción de estos antibióticos y que resultasen a la vez eficaces como protectores frente a las β -lactamasas. Las *isoxazolilpenicilinas* (Figura 24.18) representan uno de los grupos de antibióticos β -lactámicos más eficaces en este sentido ya que, además del volumen del sustituyente de la cadena lateral, el carácter atrayente de electrones del anillo de isoxazol confiere a estos análogos suficiente estabilidad frente a los ácidos como para permitir su administración por vía oral.

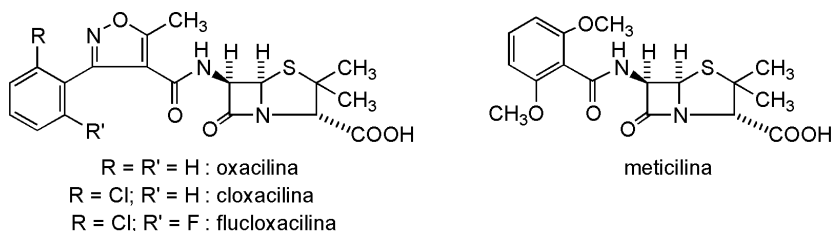


Figura 24.18. Isoxazolilpenicilinas y metecilina.

La *metecilina* (Figura 24.18) es otro ejemplo de antibiótico β -lactámico resistente a las β -lactamasas aunque sin resistencia frente a los ácidos, por lo que su uso queda restringido a la administración parenteral.

24.4.2.3. Penicilinas de amplio espectro

La necesidad de disponer de penicilinas de amplio espectro antibacteriano ha impulsado la síntesis de nuevos análogos resultantes de la modificación de la cadena lateral. Sin embargo, a diferencia de lo indicado en los apartados anteriores, se carece de criterios químicos suficientes para un diseño racional de estos análogos. En consecuencia, el desarrollo de penicilinas de amplio espectro se ha basado en estrategias de «prueba y error» que han permitido el diseño progresivo de compuestos cada vez más eficaces. De la enorme diversidad de análogos sintetizados y ensayados farmacológicamente, han surgido tres familias estructurales bien definidas:

a) Aminopenicilinas: La *amoxicilina*, la *ampicilina* y sus derivados (Figura 24.13) constituyen los ejemplos más representativos. Estas penicilinas se diseñaron como análogos más estables frente a los ácidos y administrables por vía oral. Su mayor espectro de acción constituye un valor adicional, si bien son sensibles a las β -lactamasas.

b) Ureidopenicilinas: Pertenecen a este grupo la *mezlocilina* y la *piperacilina* (Figura 24.19). Son sensibles a las β -lactamasas y al medio ácido, por lo que se han de administrar por vía parenteral.

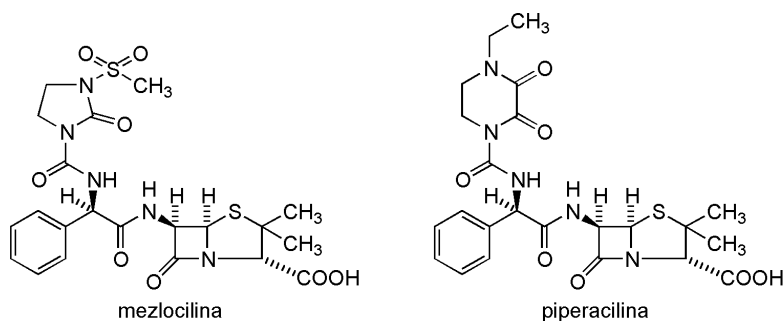


Figura 24.19. Ureidopenicilinas.

c) *Carboxipenicilinas*: La *carbenicilina*, la *carfecilina* y la *ticarcilina* pertenecen a este grupo (Figura 24.20). Son penicilinas selectivas frente a bacterias Gram-negativas, por lo que complementan el espectro de acción de las penicilinas procedentes de fermentación (Apartado 24.3).

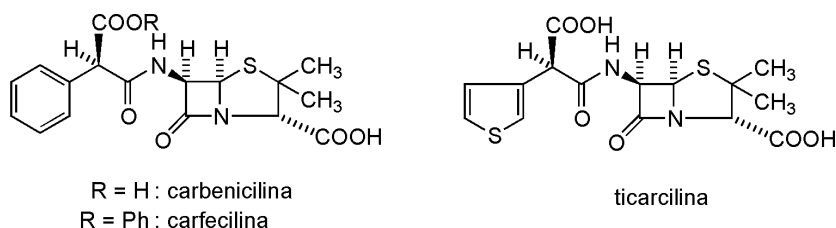


Figura 24.20. Carboxipenicilinas.

Si bien las relaciones estructura-actividad conducentes a penicilinas de amplio espectro son difíciles de definir, la observación de las estructuras indicadas en los apartados anteriores permite establecer una correlación entre dicha propiedad farmacológica y la presencia de grupos atrayentes de electrones (NH_2 , OH, COOR) en la cadena lateral. Ello explica que algunas de ellas sean activas por vía oral.

24.5. CEFALOSPORINAS: AISLAMIENTO Y PROPIEDADES

Las cefalosporinas constituyen el segundo mayor grupo de antibióticos β -lactámicos. Estructuralmente, difieren de las penicilinas en la naturaleza del sistema bicíclico fusionado con la β -lactama, que en las cefalosporinas es un derivado de la dihidrotiazina (Figura 24.21). Sin embargo, el origen biosintético es similar al de las penicilinas, ya que también pueden reconocerse los aminoácidos cisteína y valina como precursores del sistema bicíclico. Por tratarse de β -lactamas, las cefalosporinas inhiben la biosíntesis de la pared celular bacteriana mediante un mecanismo idéntico al de las penicilinas.

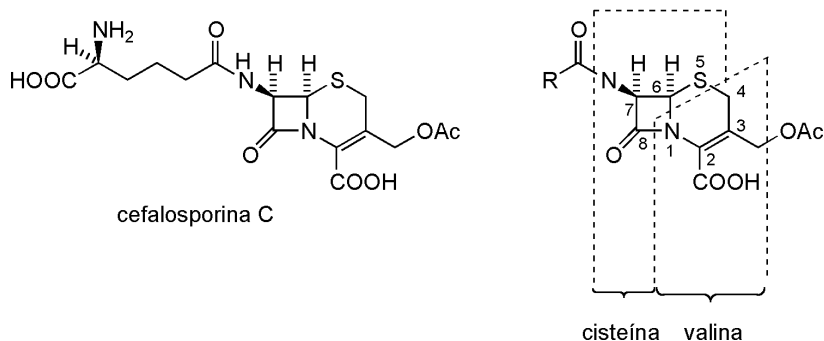


Figura 24.21. Estructura general de las cefalosporinas.

La primera cefalosporina conocida fue la cefalosporina C (Figura 24.21), aislada en 1948 del hongo *Cephalosporium acemonium* procedente de aguas residuales. Sin embargo, su elucidación estructural no fue posible hasta principios de los años sesenta.

El estudio del perfil antibacteriano de la cefalosporina C mostró una serie de limitaciones con respecto a las penicilinas conocidas hasta ese momento. Así, presenta una absorción oral escasa debida, fundamentalmente, a su naturaleza altamente polar y es unas 1.000 veces menos potente que la penicilina G. Sin embargo, la cefalosporina C también presenta una serie de propiedades interesantes en comparación con la penicilina G, como son un espectro antibacteriano más amplio, una mayor resistencia frente a las β -lactamasas, mayor estabilidad en medio ácido y menor alergenicidad.⁶ Si bien la utilidad terapéutica de la cefalosporina C es escasa, se han obtenido diversos análogos estructurales por farmacomodulación.

24.6. FARMACOMODULACIÓN DE LAS CEFALOSPORINAS

Las modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre la cefalosporina C se han centrado a tres niveles: a) modificaciones de la cadena lateral de 7-acilamino; b) modificación simultánea de la cadena lateral de 3-acetoximetilo y de 7-acilamino y c) introducción de sustituyentes sobre la posición 7 α (Figura 24.22).

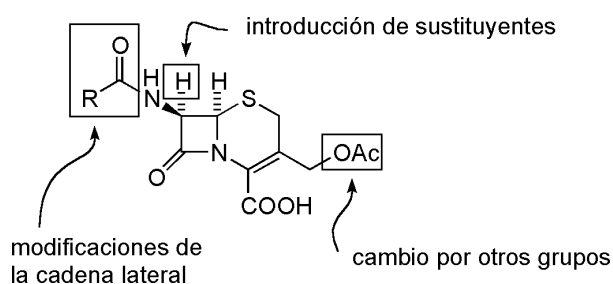


Figura 24.22. Modificaciones moleculares en las cefalosporinas.

24.6.1. Variaciones en el sustituyente de la posición 7

Análogamente a las penicilinas, la introducción de cadenas de tipo acilamino sobre la posición 7 del núcleo de las cefalosporinas se ha llevado a cabo a partir del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), obtenido por degradación de la cadena de ácido 7-aminoadípico presente en la cefalosporina C (Figura 24.23).

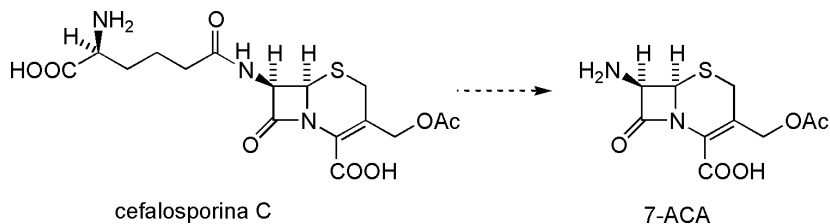


Figura 24.23. Cefalosporina C y ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA).

Sin embargo, a diferencia de las penicilinas, no se conoce ningún sistema enzimático capaz de degradar selectivamente la cadena lateral de la cefalosporina C. Por otra parte, los procesos de fermentación en ausencia de precursores de la cadena lateral tampoco son eficaces en este caso. En consecuencia, la degradación química constituye la única vía posible para la obtención de 7-ACA a partir de la cefalosporina C.

La acilación del 7-ACA con diversos derivados de ácidos carboxílicos ha permitido la obtención de una gran diversidad de cefalosporinas con utilidad terapéutica, algunas de las cuales se indican en la Figura 24.24. Al igual que en las penicilinas, la introducción de sustituyentes atrayentes de electrones en posición α respecto al grupo carbonilo aumenta la estabilidad frente a los ácidos de los compuestos resultantes.

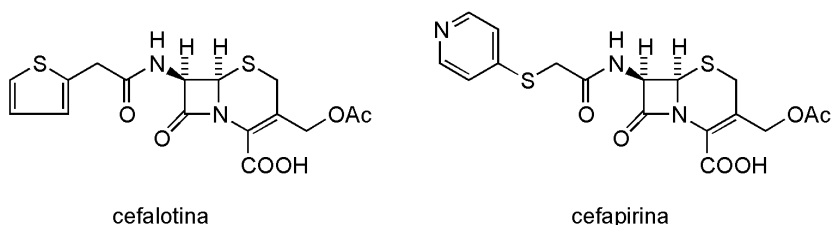


Figura 24.24. Cefalosporinas resultantes de la modificación de la cadena acilamino de la posición 7.

24.6.2. Modificación simultánea de las cadenas 7-acilamino y 3-acetoximetilo

La hidrólisis del grupo 3-acetoxilo es una de las degradaciones metabólicas más usuales de las cefalosporinas que conduce a metabolitos menos activos que el compuesto original. Por ello, las modificaciones sobre la posición 3 se han orientado hacia la obtención de análogos metabólicamente más estables. Químicamente, la síntesis de dichos análogos se basa en el carácter nucleófilo del grupo 3-acetoxilo, que puede sustituirse por otros grupos mediante reacciones de sustitución nucleófila. Este grupo de análogos comprende la mayor parte de las cefalosporinas con interés terapéutico (Figura 24.25).

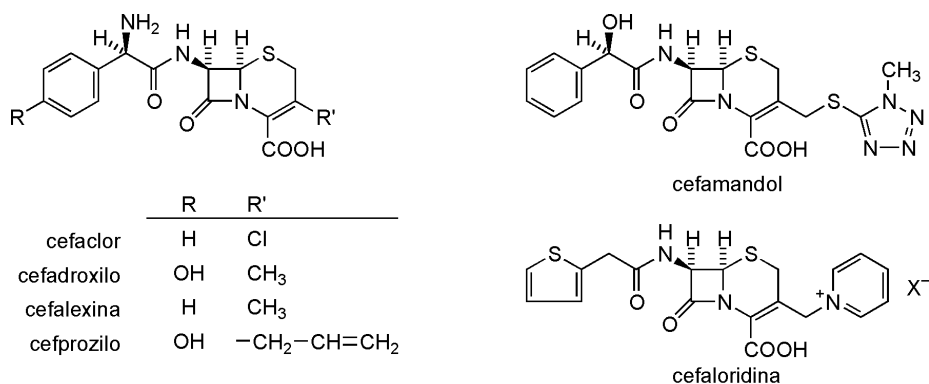


Figura 24.25. Cefalosporinas modificadas en la posición 3.

Es interesante destacar que, a diferencia de la mayor parte de las cefalosporinas, los análogos de tipo 3-cloro y 3-metilo pueden administrarse por vía oral debido a su elevada absorción intestinal como consecuencia de la mayor lipofilia de los sustituyentes. Esta situación es la opuesta a la observada en la *cefaloridina*, un derivado de una sal de piridinio de elevada solubilidad en agua.

En general, las cefalosporinas descritas en este apartado son activas frente a un amplio rango de microorganismos, incluyendo bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas, si bien son menos potentes que las penicilinas. La absorción oral suele ser escasa, aunque los análogos con grupos α -amino en el sustituyente 7-acilo y un sustituyente de elevada lipofilia en la posición 3, suelen mostrar niveles de absorción oral aceptables. No obstante, uno de los problemas más generalizados de las cefalosporinas es su sensibilidad frente a las β -lactamasas. A diferencia de las penicilinas, la introducción de sustituyentes voluminosos en la cadena lateral de la posición 7, aunque evita la degradación por las β -lactamasas, conduce a derivados muy poco activos.

24.6.3. Introducción de sustituyentes sobre la posición 7 α (cefamicinas)

Las cefamicinas comprenden un grupo de derivados del cefamo caracterizados por la presencia de un sustituyente metoxilo en posición 7 α . El primer compuesto aislado de esta familia fue la cefamicina C (Figura 24.26), procedente de cultivos de ciertas especies de *Streptomyces*.

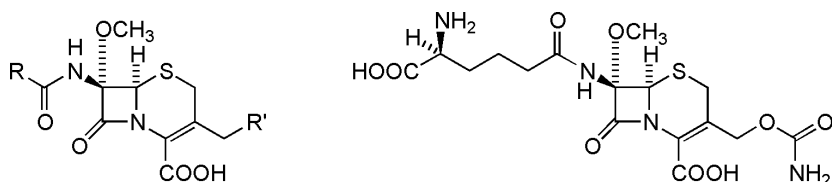


Figura 24.26. Estructura general de las cefamicinas y de la cefamicina C.

Aunque su absorción oral es escasa, el interés terapéutico de las cefamicinas radica en su mayor resistencia frente a las β -lactamasas como consecuencia de la presencia del grupo metoxilo en posición 7α . Asimismo, el grupo carbamilo sobre la posición 3 es responsable de la menor velocidad de hidrólisis metabólica de este compuesto. Las modificaciones de las cefamicinas han conducido a análogos con mayor resistencia frente a bacterias Gram-positivas, manteniendo su espectro de actividad frente a las Gram-negativas. En la Figura 24.27 se indican algunos ejemplos representativos.

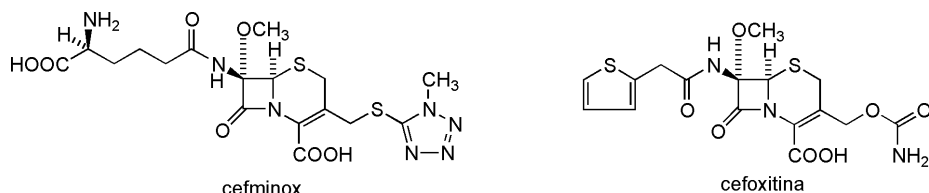


Figura 24.27. Análogos de las cefamicinas.

24.6.4. Nuevas cefalosporinas

El desarrollo de nuevas cefalosporinas ha dado lugar a análogos dotados de un espectro de acción más amplio. Una de las familias más interesantes en este contexto son las *oximinocefalosporinas*, caracterizadas por la presencia de un grupo oximino ($\text{RON}=\text{C}$) en posición α de la cadena lateral (Figura 24.28).

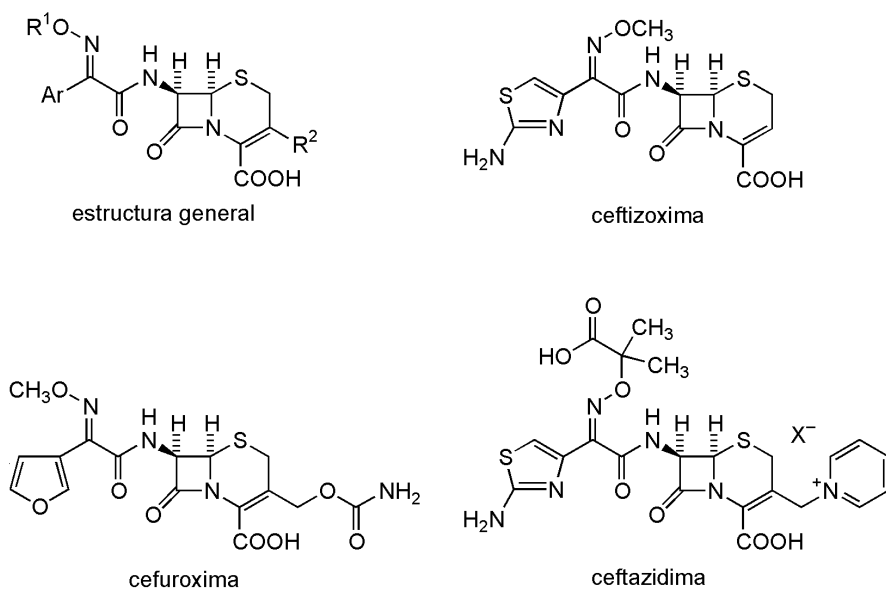


Figura 24.28. Oximinocefalosporinas.

24.7. NUEVOS ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

Durante los últimos años, la investigación básica en el campo de los antibióticos ha conducido al descubrimiento de nuevos compuestos β -lactámicos de gran interés terapéutico. Algunos de los más interesantes son los siguientes:

24.7.1. Inhibidores de β -lactamasas

Comprenden un grupo de derivados β -lactámicos, tanto de origen natural como sintético, con escasa actividad antibiótica. Sin embargo, dada su capacidad para inhibir las β -lactamasas, se administran en asociación con penicilinas sensibles a aquéllas, lo que permite aumentar el espectro de acción. Desde un punto de vista estructural, se caracterizan por carecer de la cadena lateral sobre la posición 6 y por la naturaleza singular del sistema heterocíclico fusionado con la β -lactama (Figura 24.29).

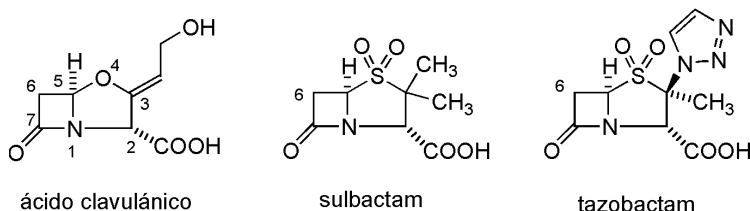


Figura 24.29. Inhibidores de las β -lactamasas.

El *ácido clavulánico* es un producto natural que se aisló a mediados de los años setenta a partir de cultivos de *Streptomyces clavuligerus*. Es un inhibidor de la mayoría de las β -lactamasas, por lo que se emplea en combinación con penicilinas no resistentes, tales como la amoxicilina. Su mecanismo de acción se basa en la *inhibición suicida* de las β -lactamasas por acilación del centro activo y alquilación posterior con un grupo amino próximo. La singularidad del sustituyente 3-hidroxipropenileno presente en la posición 4 del sistema bicíclico permite el bloqueo irreversible del centro activo de la β -lactamasa de acuerdo con el mecanismo postulado en la Figura 24.30.

El *sulbactam* y el *tazobactam* son compuestos de síntesis que comparten muchas de las propiedades del ácido clavulánico. A diferencia de éste, el sistema de β -lactama está fusionado con un sistema de tiazolidina-*S,S*-dióxido. No obstante, el mecanismo de acción de estos compuestos es comparable al del ácido clavulánico.

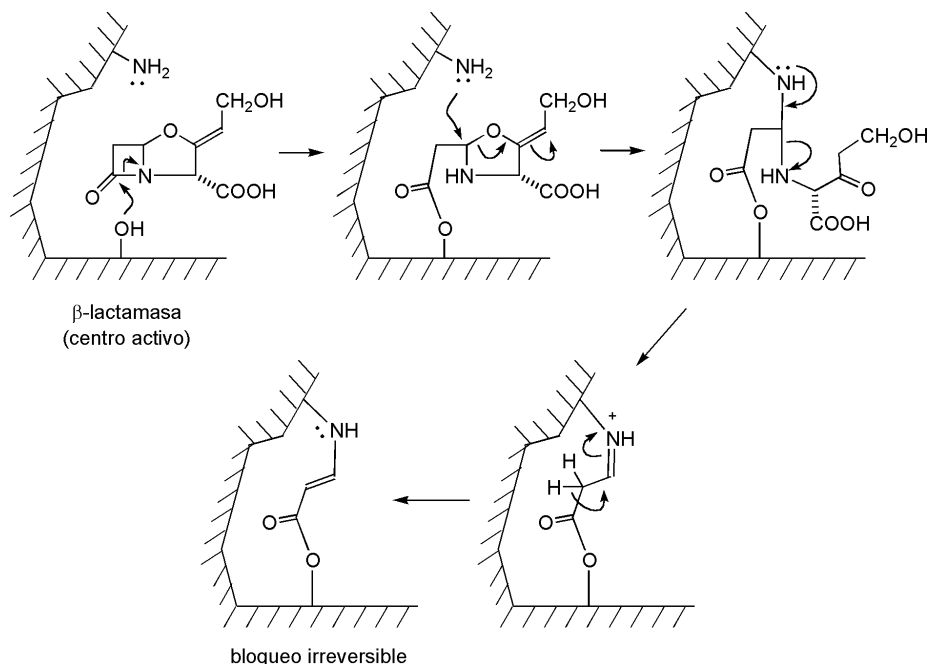


Figura 24.30. Mecanismo de inhibición de la β-lactamasa por el ácido clavulánico.

24.7.2. Tienamicina

La *tienamicina* es un producto natural aislado de cultivos de *Streptomyces cattleya*. Presenta un amplio espectro de acción y es resistente frente a las β-lactamasas, lo que se atribuye al impedimento estérico de la cadena lateral en posición 6α (Figura 24.31). Esta configuración es contraria a la de los restantes sistemas β-lactámicos considerados en este capítulo. Este hecho hace sospechar que su mecanismo de acción sea distinto del propuesto para las penicilinas y las cefalosporinas.

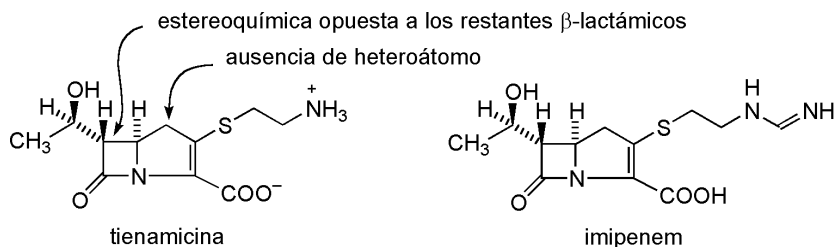


Figura 24.31. Singularidad estructural de las tienamicinas.

Uno de los problemas asociados a este antibiótico es el de su baja absorción oral, así como su escasa estabilidad química y metabólica. Con objeto de paliar

estos inconvenientes, se han diseñado diversos análogos, aunque sin demasiado éxito hasta el presente. El *imipenem* (Figura 24.31) es un profármaco de la tienamicina, más estable químicamente, que revierte a la forma activa por hidrólisis metabólica del grupo imino. El perfil farmacocinético desfavorable de este tipo de compuestos, aconseja su empleo por vía intravenosa, lo que constituye una de sus mayores limitaciones.

24.7.3. Monobactamas

También conocidas como *nocardicinas* constituyen un grupo de productos naturales con un espectro de acción reducido a ciertas bacterias Gram-negativas. En la Figura 24.32 se indica la estructura de una de las varias nocardicinas naturales, así como del *aztreonam*, un análogo sintético en el que la cadena lateral de la posición 3 β es idéntica a la de otros antibióticos β -lactámicos.

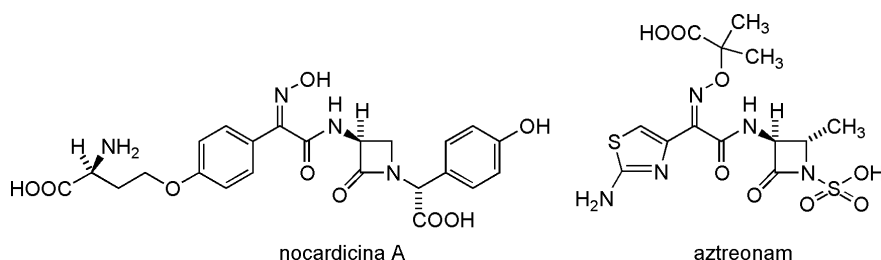


Figura 24.32. Ejemplos de monobactamas: nocardicina A y aztreonam.

Dada su singularidad estructural y su espectro de acción, claramente distinto del de los restantes antibióticos β -lactámicos, parece probable que, al igual que en la tienamicina, el mecanismo de acción de estos compuestos sea diferente del de los antibióticos β -lactámicos clásicos.

24.8. OTROS INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE LA PARED CELULAR BACTERIANA

a) *Cicloserina*: La D-(+)-cicloserina (Figura 24.33) es un producto natural aislado de *Streptomyces orchidaceus*, cuyo mecanismo de acción se basa en la capacidad de actuar como antimetabolito de la D-alanina en la biosíntesis de la pared celular bacteriana.

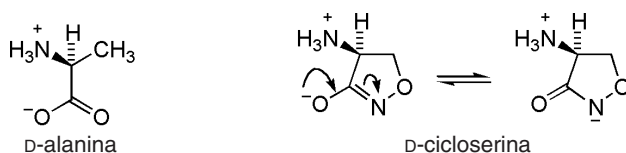


Figura 24.33. Relación estructural entre la D-(+)-cicloserina y la D-alanina.

La cicloserina se absorbe y se distribuye rápidamente tras su administración oral, alcanzando niveles elevados en el sistema nervioso central.

b) *Vancomicina*: Es un antibiótico glicopeptídico que se obtiene a partir de cultivos de *Streptomyces orientalis* (Figura 24.34). Actúa bloqueando la síntesis de la pared bacteriana por unión con las terminaciones peptídicas del mucopéptido en formación, impidiendo el proceso de polimerización final del peptidoglicano. Aunque tiene un espectro antibacteriano reducido, es activa frente a especies productoras de β -lactamasas.

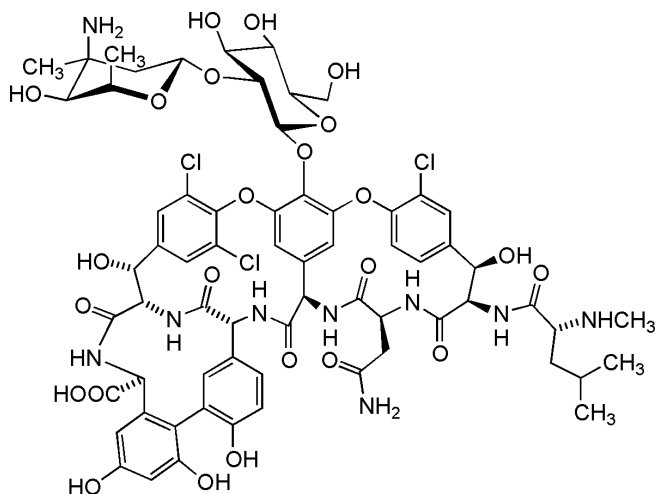


Figura 24.34. Vancomicina.

c) *Nitrofuranos*: Aunque su modo de acción es complejo, una parte de la utilidad terapéutica de los nitrofuranos se basa en su capacidad para interferir en la síntesis de la pared bacteriana. Los nitrofuranos también actúan sobre varios de los procesos enzimáticos implicados en la respiración celular y en el metabolismo de los azúcares. Están especialmente indicados en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, así como en infecciones por *Candida sp* y *Trichomonas vaginalis*. En la Figura 24.35 se indican algunos de los nitrofuranos de uso más frecuente.

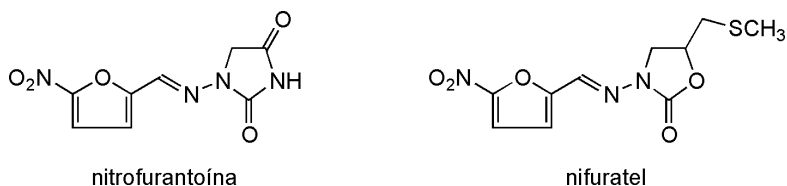


Figura 24.35. Nitrofuranos antibacterianos.

Notas

1. Las β -lactamasas son enzimas bacterianas que hidrolizan el sistema de β -lactama. Son responsables de la aparición de cepas resistentes.
2. Las causas de la resistencia frente a las penicilinas mostrada por las bacterias Gram-negativas son diversas. Además de la mayor abundancia de β -lactamasas en estas bacterias, la aparición de resistencias también parece depender de la propia naturaleza de su pared celular. Así, se sabe que el carácter Gram-negativo (ausencia de tinción en presencia del colorante de Gram) es consecuencia de la existencia de una barrera lipoproteica que impide la difusión de compuestos ionizados como las penicilinas. Por otra parte, se ha relacionado también la resistencia de las bacterias Gram-negativas a las penicilinas con la presencia de una forma mutante de transpeptidasa insensible a la acción de las β -lactamas.
3. Este efecto se debe a la acilación por parte de la penicilina de diversas proteínas que adquieren así un carácter antigénico.
4. Una estrategia alternativa consiste en la administración simultánea de *probenecida*, un compuesto ácido que se excreta a nivel renal de modo similar a las penicilinas. Dado que ambos compuestos compiten por los mismos sistemas de transporte tubular activo para ácidos, el empleo de dosis elevadas de probenecida disminuye la excreción renal de penicilinas con el consiguiente aumento de sus niveles plasmáticos. En la actualidad, la probenecida se emplea como uricosúrico (Capítulo 27, véase Figura 27.14) debido a que, por un mecanismo semejante, impide la reabsorción activa de ácido úrico desde el filtrado glomerular.
5. Dado que en algunos textos se denominan «penicilinasas» a las β -lactamasas, es recomendable el empleo del término «penicilínamidasa» para referirnos a estas enzimas.
6. Debe tenerse en cuenta que la reactividad del sistema de β -lactama en las cefalosporinas es menor que en las penicilinas, debido a la menor tensión del sistema bicíclico fusionado [4+6] en comparación con el sistema [4+5] presente en las penicilinas. Esta característica es la responsable de las propiedades químicas mencionadas para los sistemas de cefalosporina.

Inhibidores de la síntesis proteica bacteriana

Se conocen antibióticos que inhiben la biosíntesis de proteínas por interacción con los ribosomas bacterianos. Si bien la síntesis proteica es común tanto para las células eucariotas como para las procariotas, existen diferencias en la composición proteica de los ribosomas de ambos tipos de células. En consecuencia, la utilidad terapéutica de estos antibióticos dependerá de su capacidad para interferir *selectivamente* en la síntesis de proteínas en las bacterias como resultado de su interacción con componentes ribosomales que no se encuentran en las células eucariotas. La interferencia en dichos procesos se traduce en una inhibición tanto del crecimiento celular como de ciertos procesos bioquímicos esenciales para la bacteria, lo que explica los efectos bacteriostáticos o bactericidas observados para estos antibióticos.

25.1. AMINOGLICÓSIDOS

Este tipo de antibióticos se caracterizan estructuralmente por ser derivados de 1,3-diaminoinositoles como la estreptamina (o estreptidina), la 2-desoxiestreptamina o la espectinamina (Figura 25.1)¹.

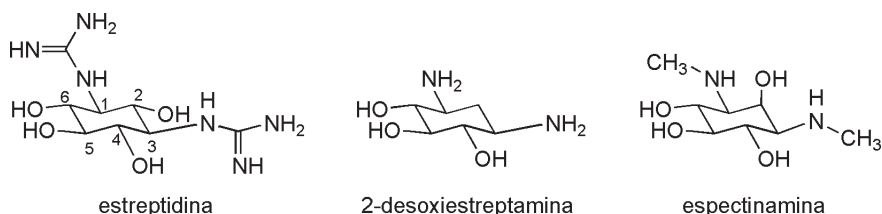


Figura 25.1. Inositoles constituyentes de los aminoglicósidos.

La *estreptomicina*, aislada de *Streptomyces griseus* en 1944, es uno de los antibióticos más representativos de este grupo. Estructuralmente, es un derivado de la estreptidina que presenta un enlace glicosídico entre el grupo hidroxilo de la posición 4 y un disacárido compuesto de estreptosa y *N*-metil-L-glucosamina (Figura 25.2). La unidad de α -hidroxialdehído presente en el fragmento de estreptosa es responsable de la inestabilidad térmica de este antibiótico, cuyos preparados estériles sólo pueden obtenerse por ultrafiltración.

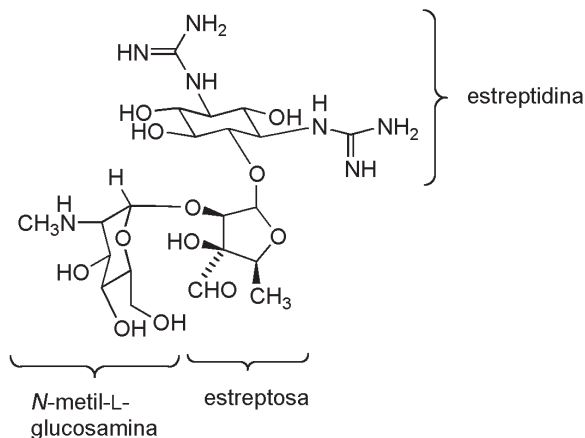


Figura 25.2. Estreptomicina.

La estreptomicina actúa por unión con la subunidad ribosomal bacteriana 30S inhibiendo la elongación de la cadena proteica en formación así como el reconocimiento del codón correspondiente al RNA_m . Otros antibióticos aminoglicósidos son los que presentan en su estructura alguno de los otros dos aminoinositales indicados anteriormente. Los más abundantes son los derivados de la 2-desoxiestreptamina, en la que los grupos hidroxilo de las posiciones 4 y 6 se encuentran formando parte de enlaces glicosídicos (Figura 25.3).

Los antibióticos aminoglicósidos son compuestos básicos muy solubles en agua. Forman sales con los ácidos y su absorción gastrointestinal es escasa. Debido a ello, las formas de administración oral se emplean para combatir infecciones intestinales. Por vía intramuscular o en perfusión presentan un amplio espectro antibacteriano y se eliminan rápida y extensamente por la orina, pudiendo ser responsables de fenómenos de necrosis tubular renal en casos de enfermos con patologías en el riñón. A pesar de su elevada polaridad, son capaces de penetrar a través de la pared celular bacteriana mediante su unión previa a lipopolisacáridos de la cubierta y posterior difusión lenta a través de poros. Este proceso es inhibido por iones Ca^{2+} o Mg^{2+} que son, por tanto, incompatibles con estos antibióticos.

Un fenómeno muy corriente asociado al empleo de aminoglicósidos es la aparición de resistencias bacterianas resultantes de procesos de *N*-acilación,

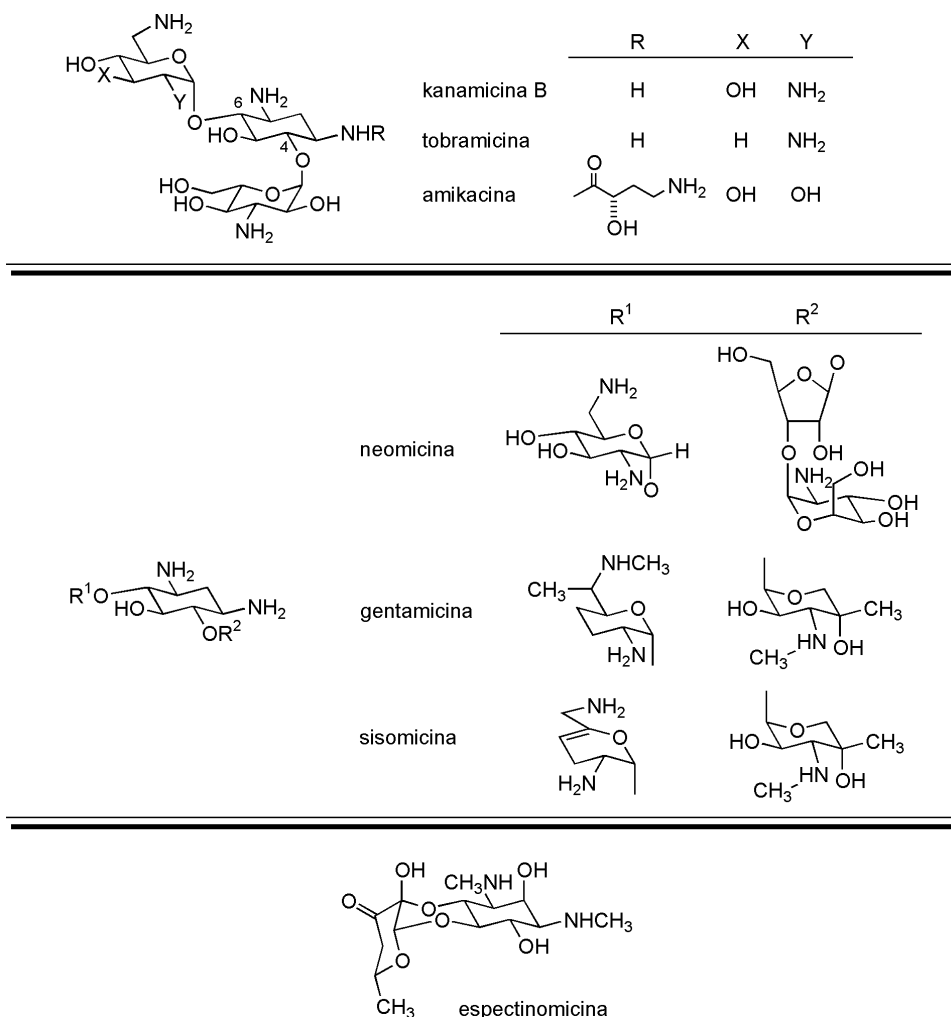


Figura 25.3. Antibióticos aminoglicósidos derivados de la 2-desoxiestreptamina.

O-fosforilación y *O*-adenilación de ciertos grupos funcionales esenciales para la unión con algunos de los componentes proteicos del ribosoma bacteriano. La eliminación de dichos grupos funcionales mediante procesos de semisíntesis ha permitido la obtención de análogos más resistentes frente a la inactivación bacteriana con un amplio espectro de acción.

25.2. MACRÓLIDOS

Como su nombre indica, estos antibióticos presentan una macrolactona (de 14 miembros) polifuncionalizada como característica estructural más sig-

nificativa. Entre los grupos funcionales de la macrolactona figuran ciertos azúcares y aminoazúcares que resultan esenciales para la actividad. Uno de los antibióticos más representativos de este grupo es la *eritromicina* (Figura 25.4), un metabolito producido por *Streptomyces erythreus*.

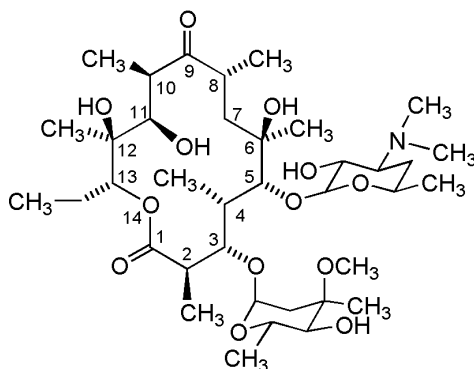


Figura 25.4. Eritromicina.

En general, los macrólidos suelen administrarse en forma de sales con ácidos carboxílicos para favorecer su solubilidad en agua. Son bacteriostáticos que se unen a la fracción ribosómica 50S de la bacteria impidiendo la síntesis proteica, si bien todavía se plantean muchas incógnitas acerca de su mecanismo de acción.

Uno de los problemas químicos más frecuentes en los macrólidos es su inestabilidad en medio ácido, atribuible a la formación de un cetel inactivo, como se indica en la Figura 25.5.

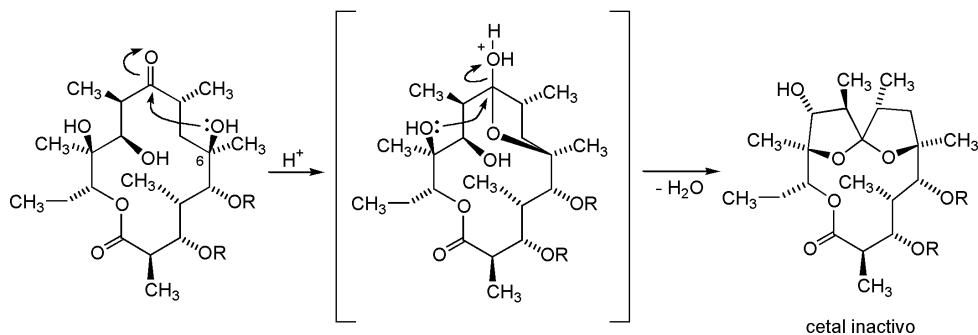


Figura 25.5. Inactivación en medio ácido de los macrólidos.

En consecuencia, el desarrollo de macrólidos se ha orientado hacia derivados con mayor estabilidad en medio ácido dotados de una mejor farmacocinética, mejor tolerancia gástrica y, naturalmente, mayor espectro de acción y

mayor actividad antibacteriana. Dos ejemplos de ello son la *claritromicina* y la *azitromicina*. La claritromicina es un análogo semisintético de la eritromicina que difiere de esta tan sólo en la funcionalización de la posición 6, en la que se halla presente un grupo metoxilo en vez de un grupo hidroxilo. Dado que ese grupo hidroxilo interviene en la reacción de cetilización que conduce a la inactivación del antibiótico (Figura 25.5), la claritromicina presenta una mayor estabilidad frente a los ácidos. Por otra parte, la mayor lipofilia de este compuesto permite una menor dosificación y posología en su uso terapéutico. La azitromicina (Figura 25.6) es un azamacrólido semisintético de 15 miembros resultante de la inserción de un átomo de nitrógeno entre los carbonos 9 y 10 de la eritromicina acompañada de reducción del grupo carbonilo de la posición 9.

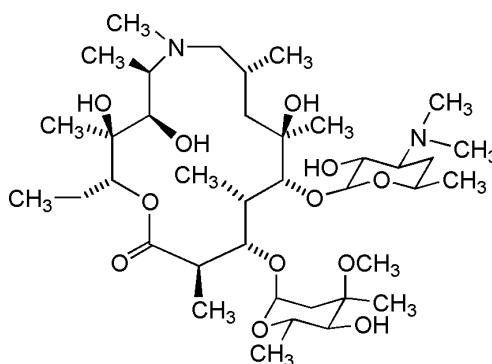


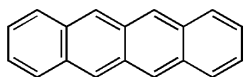
Figura 25.6. Azitromicina.

La azitromicina, además de su mayor estabilidad química en comparación con la eritromicina, presenta una mayor vida media por su mayor lipofilia, lo que permite una pauta de dosificación más espaciada.

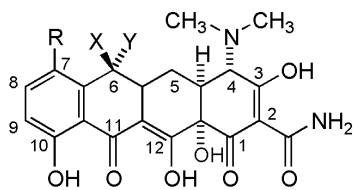
25.3. TETRACICLINAS

Las tetraciclinas proceden de los caldos de cultivos de diversas especies de *Streptomyces*, así como de semisíntesis a partir de productos naturales. Químicamente, son antibióticos derivados del núcleo del naftaceno, que se halla parcialmente reducido y extensamente funcionalizado, como se puede apreciar en la Figura 25.7 donde se indican las estructuras de algunas de las tetraciclinas de uso más corriente.

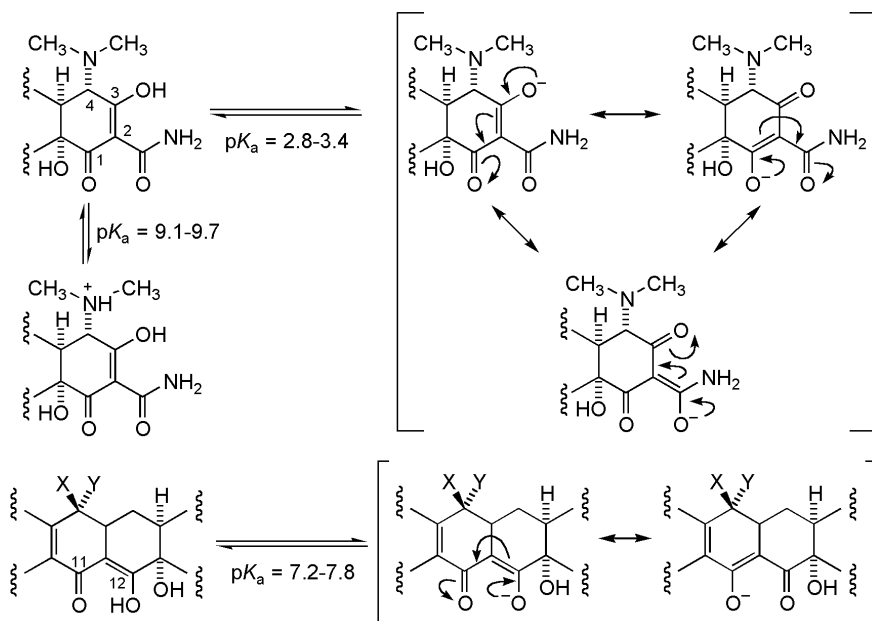
Las tetraciclinas son sustancias anfóteras y escasamente solubles en agua, por lo que se emplean en forma de hidrocloruros. Presentan tres valores de pK_a correspondientes a los sistemas de enona conjugados de las posiciones C1-C3, C11-C12 y al grupo dimetilamino en C4 α (Figura 25.8).



naftaceno



	R	X	Y
oxitetraciclina	H	OH	CH ₃
metaciclina	H	—CH ₂ —	
doxiciclina	H	H	CH ₃
tetraciclina	H	OH	CH ₃
demeclociclina	Cl	OH	H
clorotetraciclina	Cl	OH	CH ₃
minociclina	N(CH ₃) ₂	H	H

Figura 25.7. Tetraciclinas.**Figura 25.8.** Equilibrios de ionización en las tetraciclinas.

El sistema enónico C1-C3 es el responsable de una de las reacciones de degradación más importantes en las tetraciclinas. Se trata de la *epimerización* del centro estereogénico de la posición 4. Así, el grupo amino en 4 α pasa a 4 β para dar la correspondiente *epitetraciclina*, mucho menos activa. En la Figura 25.9 se indica el mecanismo por el que tiene lugar esta epimerización.

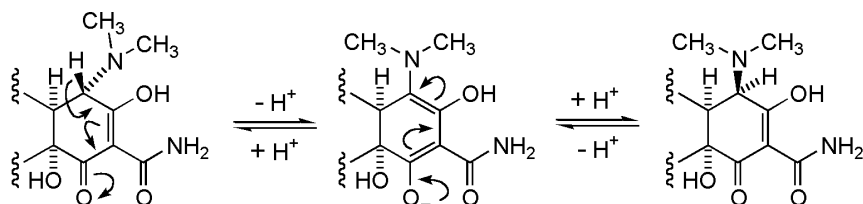


Figura 25.9. Epimerización en las tetraciclinas.

Otra de las reacciones de degradación frecuentemente observadas en medio ácido es la *deshidratación*. La pérdida de agua tiene lugar entre las posiciones 5 y 6 originándose la correspondiente *anhidrotetraciclina*. Este es un proceso muy favorecido como consecuencia tanto de la disposición antiperiplanar de ambos grupos como de la naturaleza aromática de la especie resultante (Figura 25.10).

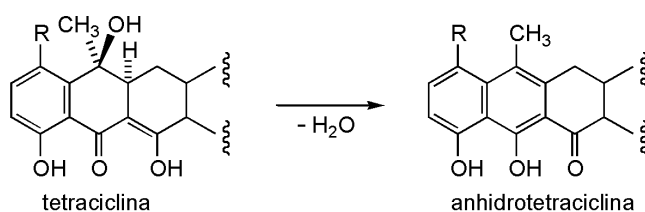


Figura 25.10. Deshidratación de las tetraciclinas.

Las anhidrotetraciclinas son especies inactivas que, por epimerización de la posición C4 α conducen a las 4-epianhidrotetraciclinas, compuestos responsables de procesos de toxicidad renal. Estos mismos productos de degradación también pueden proceder de la deshidratación de las correspondientes 4-epitetraclinas (Figura 25.11).

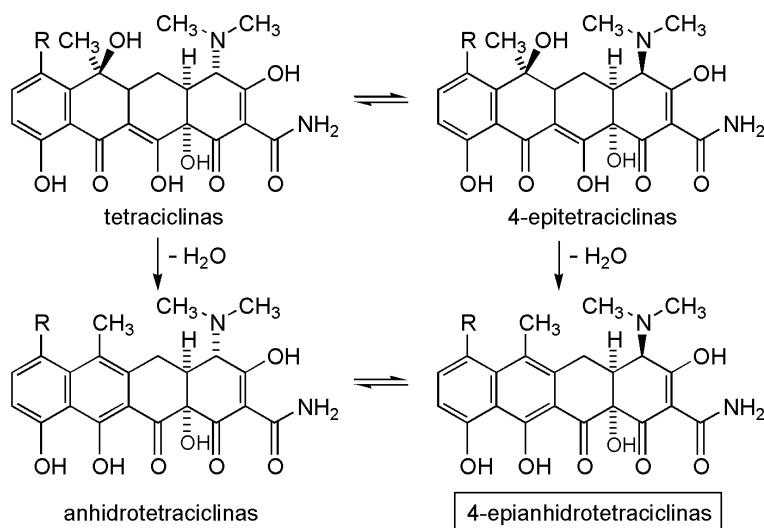


Figura 25.11. Interconversión entre las tetraciclinas y sus productos de degradación.

El grupo hidroxilo de la posición 6 se encuentra implicado en otra reacción de degradación característica de las tetraciclinas, consistente en la lactonización con el grupo carbonilo de la posición 11 para dar las correspondientes *isotetraciclinas*, como se indica en la Figura 25.12. Esta reacción tiene lugar en disoluciones alcalinas de pH igual o superior a 8,5.

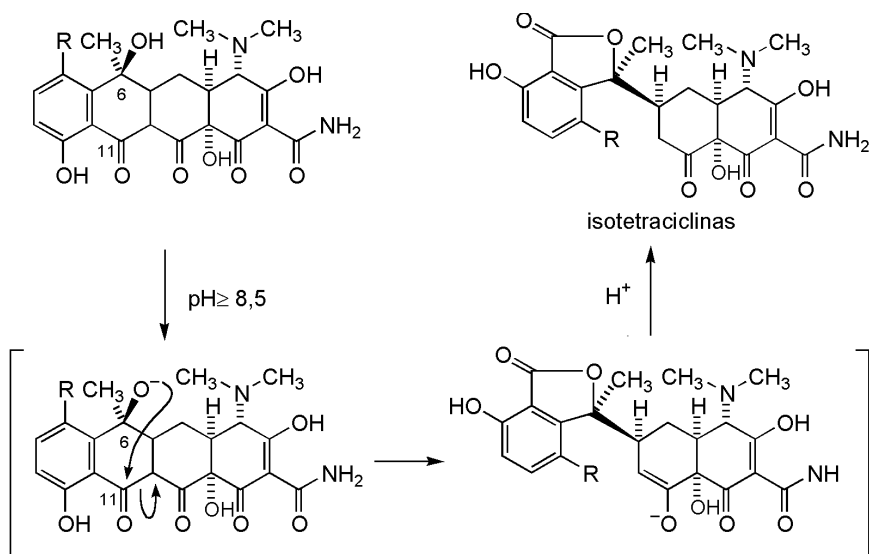


Figura 25.12. Formación de isotetraciclinas por lactonización.

Las reacciones de degradación indicadas para las tetraciclinas son las responsables de la escasa estabilidad frente a bases y frente a ácidos de las disoluciones acuosas de estos compuestos.

Una propiedad química característica de las tetraciclinas es su capacidad para formar quelatos insolubles a pH neutro con ciertos iones metálicos, tales como Fe²⁺, Al³⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺ entre otros. La reacción tiene lugar a nivel del sistema dicarbonílico C11-C12, como se indica en la Figura 25.13.

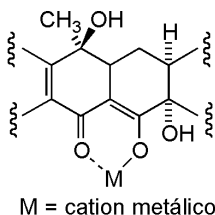


Figura 25.13. Formación de quelatos.

Además de los problemas de índole galénico que ello puede comportar, especialmente en lo que respecta a la preparación de disoluciones, la formación de quelatos debe tenerse en cuenta desde un punto de vista terapéutico. Así, en

tratamientos con tetraciclinas, deberá evitarse tanto la medicación con antiácidos (sales de Mg^{2+} , Al^{3+} , etc.) como la ingestión de productos lácteos, ricos en Ca^{2+} . Por otra parte, deberá controlarse la acumulación de tetraciclinas en estructuras ricas en calcio, como los huesos y los dientes. Estos últimos pueden adquirir coloraciones amarillentas como consecuencia de la formación de depósitos de dichos quelatos insolubles.

Las tetraciclinas inhiben la síntesis proteica bacteriana por unión con la subunidad 30S ribosómica alterando la interacción codón-anticodón. Aunque este proceso no es exclusivo de las bacterias, la utilidad terapéutica de las tetraciclinas es debida a su mayor acumulación en las células bacterianas a las dosis usuales. Sin embargo, a dosis elevadas o en situaciones fisiológicas particulares, como en el embarazo, pueden observarse efectos tóxicos. En muchos casos se han observado aparición de resistencias, por lo que algunas de las tetraciclinas más clásicas han ido cayendo paulatinamente en desuso.

25.3.1. Tetraciclinas semisintéticas

Aunque la mayoría de las tetraciclinas proceden de procesos de fermentación, algunas transformaciones semisintéticas son especialmente interesantes por conducir a tetraciclinas más estables químicamente o con propiedades fisicoquímicas más adecuadas. Tal es el caso de la *minociclina*, que puede obtenerse a partir de la *demeclociclina*, una tetraciclina obtenida por fermentación a partir de una cepa de *Streptomyces aureofaciens* genéticamente alterada (Figura 25.14).

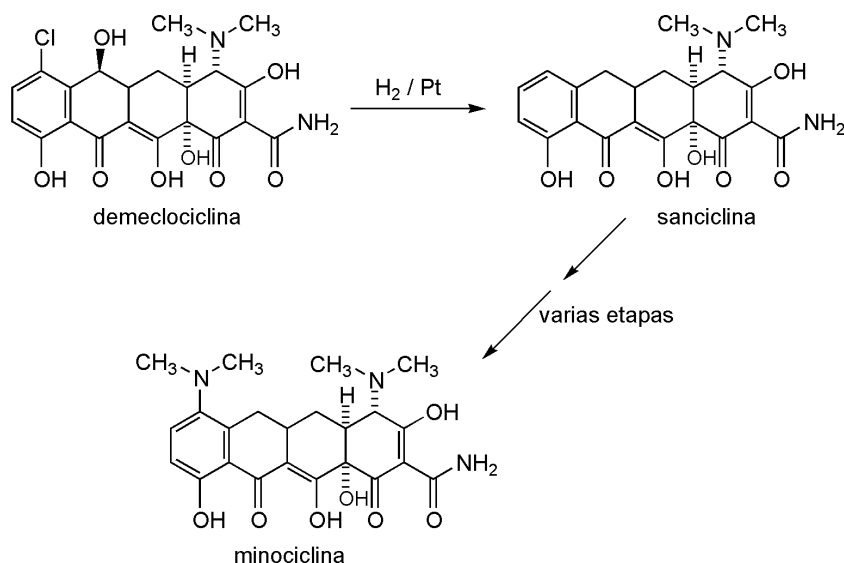


Figura 25.14. Tetraciclinas semisintéticas.

A partir de la demeclociclina se obtiene la *sanciclina*, una de las tetraciclinas más simples químicamente y dotada de una cierta actividad antibiótica. A partir de esta se obtiene la *minociclina*, una tetraciclina más lipófila que sus precursores y que alcanza niveles plasmáticos elevados y sostenidos. Por otra parte, la minociclina presenta mayor estabilidad química que las tetraciclinas naturales, ya que carece del grupo hidroxilo en C6 responsable de las reacciones de deshidratación y lactonización anteriormente indicadas.

Por último, con objeto de aumentar la solubilidad en agua de las tetraciclinas para su incorporación en formas farmacéuticas acuosas, puede derivatizarse el grupo carboxamido en C2, como en la *rolitetraciclina* (Figura 25.15). Este compuesto es un profármaco que revierte a la tetraciclina de partida por hidrólisis.

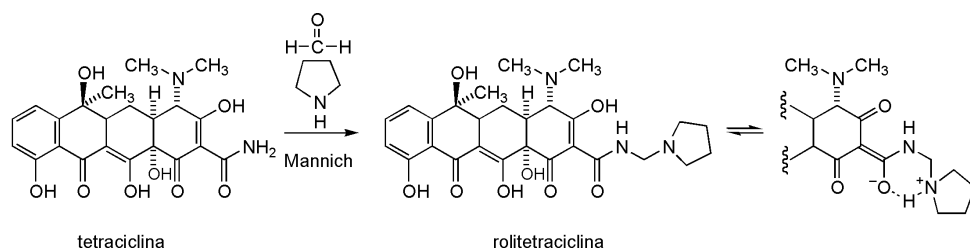


Figura 25.15. Formación de la rolitetraciclina.

La rolitetraciclina es el resultado de una reacción de Mannich entre el grupo carboxamido y la sal de iminio resultante de la condensación entre el formaldehído y la pirrolidina. Es interesante destacar la inusual reactividad química del grupo carboxamido, debida a la conjugación del grupo carbonilo con el sistema 1,3-dicetónico (Figura 25.8).

25.4. CLORANFENICOL

El cloranfenicol es un antibiótico de uso relativamente limitado que se aisló de cultivos de *Streptomyces venezuelae*. Sin embargo, debido a su estructura relativamente simple (Figura 25.16), hoy día se obtiene por síntesis total, lo que requiere la preparación del isómero 1*R*,2*R*, el único biológicamente activo.

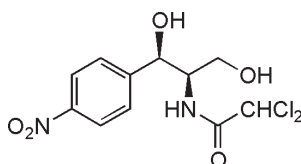


Figura 25.16. (1*R*,2*R*)-Cloranfenicol.

El cloranfenicol se une a la subunidad 50S de los ribosomas dando lugar a una inhibición del desplazamiento del ribosoma sobre el RNA_m , probablemente por inhibición de la peptidiltransferasa que permite la extensión de la cadena peptídica en crecimiento. Debido a su escasa selectividad entre las células bacterianas y las del huésped, es un antibiótico relativamente tóxico y su empleo debe restringirse a patologías muy concretas. Asimismo, es corriente la aparición de resistencias mediadas por enzimas bacterianas que catalizan la acetilación de los grupos hidroxilo, lo que inactiva el compuesto.

Las modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre el cloranfenicol han permitido concluir que el grupo nitro solamente es reemplazable por algunos otros grupos atrayentes de electrones, como por ejemplo, el metanosulfonilo (*tianfenicol*, Figura 25.17). El grupo dicloroacetamido puede igualmente reemplazarse por otros restos acilo sin una alteración sustancial del espectro antibacteriano.

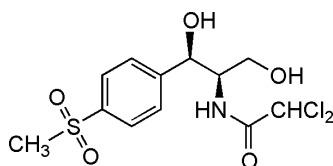


Figura 25.17. Tianfenicol.

La formación de profármacos del cloranfenicol se ha llevado a cabo con objeto de mejorar algunas de las propiedades fisicoquímicas del antibiótico. Así, la formación de ésteres sobre el grupo hidroxilo primario (Figura 25.18) ha permitido resolver algunos problemas galénicos. Por ejemplo, el hemisuccinato es un derivado soluble en agua, apto para la preparación de inyectables, mientras que el palmitato, por ser insoluble en agua, es adecuado para la preparación de jarabes, ya que se enmascara el intenso sabor amargo del antibiótico. En ambos casos, se trata de formas biorreversibles que conducen a la forma activa por hidrólisis.

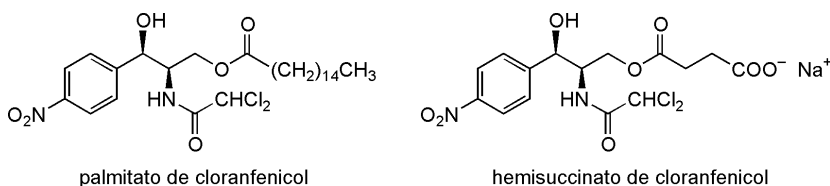


Figura 25.18. Derivados biorreversibles del cloranfenicol.

Notas

1. Los inositoles comprenden un amplio grupo de productos naturales que presentan la estructura de polihidroxiciclohexano.

Inhibidores de la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico

El ácido fólico pertenece al grupo de las vitaminas B y se halla ampliamente distribuido en la naturaleza. Se aisló y cristalizó a partir de extractos de hígado a principios de los años cuarenta y su estructura se estableció de forma inequívoca por síntesis total pocos años después. Sin embargo, no fue hasta principios de los años setenta cuando pudo establecerse la secuencia biosintética conducente al ácido tetrahidrofólico, que es el cofactor que interviene, entre otros procesos, como transportador de grupos metilo en la biosíntesis de purinas y pirimidinas (Figura 26.1).

En los mamíferos, el ácido tetrahidrofólico proviene de la reducción del ácido fólico de la dieta. Por el contrario, en las bacterias se sintetiza *de novo* a partir de la dihidropterina y del ácido glutámico. Estas diferencias bioquímicas entre las células bacterianas y las humanas son fundamentales para explicar la selectividad de los inhibidores de la dihidropteroato sintetasa como fármacos *antibacterianos*. Por otra parte, dada la participación del ácido tetrahidrofólico como cofactor en la biosíntesis de bases nitrogenadas en los mamíferos, los inhibidores de la dihidrofolato reductasa pueden considerarse inhibidores de la biosíntesis del DNA con utilidad como *antineoplásicos*.

26.1. INHIBIDORES DE LA DIHIDROPTEROATO SINTETASA: SULFONAMIDAS ANTIBACTERIANAS

El descubrimiento de la actividad antibacteriana de las sulfonamidas a principio de los años treinta marcó el inicio de lo que hoy en día se conoce como quimioterapia. El estudio de la capacidad de tinción de las células de ciertos colorantes azoicos, permitió descubrir que uno de ellos, la sulfacrisoidina (*Pron-*

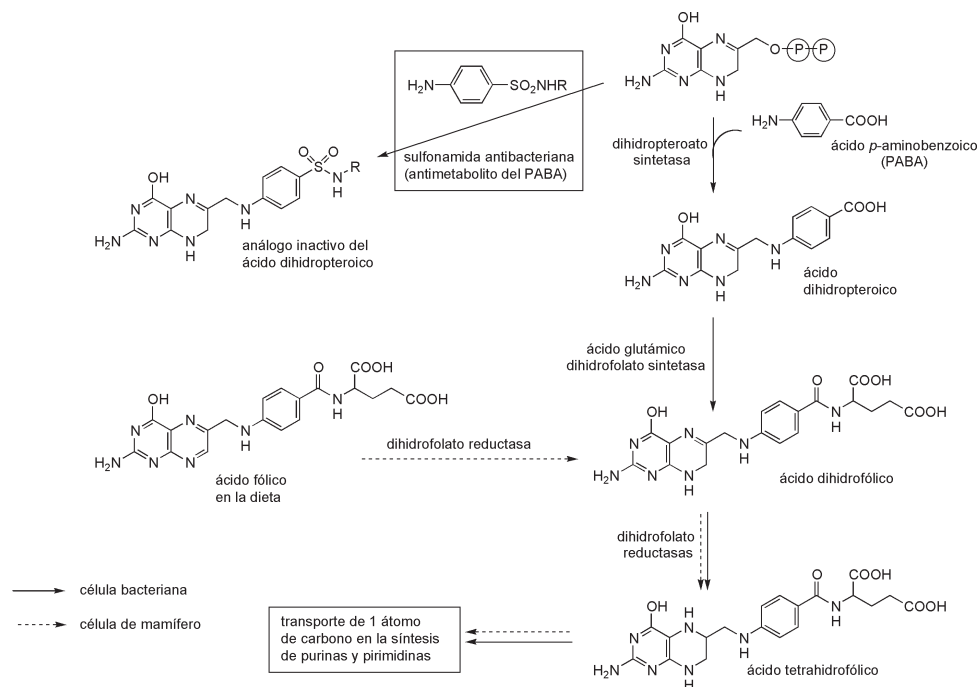


Figura 26.1. Biosíntesis del ácido tetrahidrofólico.

tosil rubrum), era capaz de inhibir el crecimiento bacteriano *in vivo*, aunque no *in vitro*. La actividad inhibidora se atribuyó a la presencia del metabolito procedente de la reducción del grupo azo, la *p*-aminobencenosulfonamida o *sulfanilamida*, que resultó activa tanto *in vivo* como *in vitro* (Figura 26.2).

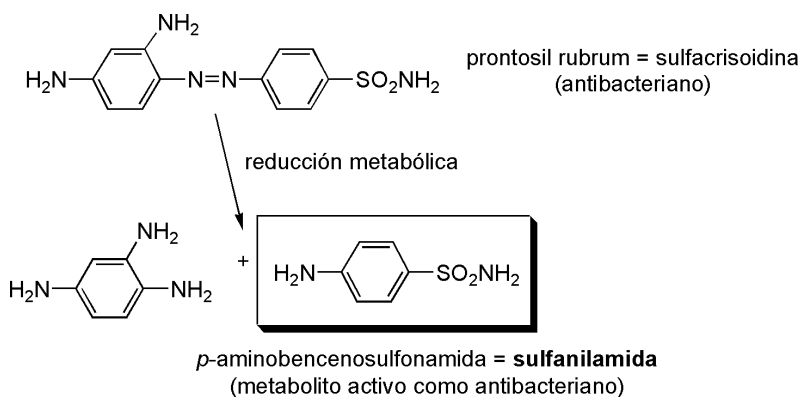


Figura 26.2. Descubrimiento de las sulfonamidas antibacterianas.

Una vez establecido el potencial quimioterapéutico de este nuevo tipo de compuestos, se iniciaron multitud de programas de investigación encaminados al establecimiento de sus relaciones estructura-actividad y a la optimización de

su espectro de acción y de sus propiedades farmacocinéticas. De la gran cantidad de análogos estudiados se dedujeron unas relaciones estructura-actividad relativamente simples, que se indican en la Figura 26.3.

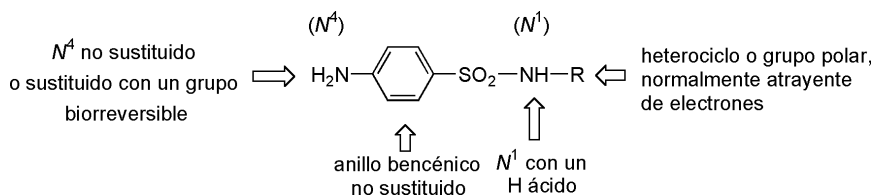


Figura 26.3. Relaciones estructura-actividad en las sulfonamidas antibacterianas.

En general, deben tenerse en cuenta las siguientes observaciones:

- El anillo bencénico disustituido en las posiciones 1 y 4 resulta esencial para la actividad antibacteriana. Su reemplazo por otros sistemas aromáticos, así como la presencia de sustituyentes en otras posiciones diferentes conducen a análogos prácticamente desprovistos de actividad.
- El grupo amino de la posición 4 (N^4) debe estar libre o sustituido por grupos fácilmente metabolizables.
- La monosustitución del átomo de nitrógeno del radical sulfonamido (N^1) con radicales de tipo heteroaromático conduce a compuestos más activos. Según la naturaleza de la sustitución quedarán afectadas las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de la sulfonamida, lo que determinará la utilidad terapéutica de la misma. En cualquier caso, resulta esencial el mantenimiento del carácter ácido por las repercusiones que ello implica con relación a su mecanismo de acción.

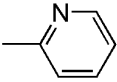
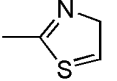
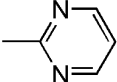
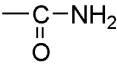
Aunque la mayor parte de las sulfonamidas fueron desplazadas paulatinamente tras el descubrimiento de los antibióticos, todavía ocupan un papel terapéutico relevante en el tratamiento de ciertas infecciones sistémicas y, especialmente, en infecciones intestinales y urinarias.

26.1.1. Propiedades físico-químicas de las sulfonamidas

Las dos propiedades fisicoquímicas más importantes con relación a la eficacia y aplicaciones terapéuticas de las sulfonamidas son el *grado de ionización* (relacionado con el pK_a) y la *lipofilia*. Ambos parámetros dependen de la naturaleza del sustituyente aromático unido al átomo de nitrógeno del grupo sulfonamido.

Como puede observarse en la Tabla 26.1, los grupos aromáticos atrayentes de electrones sobre N^1 conducen a un aumento en la acidez de la sulfonamida. Desde un punto de vista galénico, este hecho tiene importancia por permitir la formación de sales solubles en agua, especialmente útiles en la formulación de inyectables.

Tabla 26.1

$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}-\text{R} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{N}^--\text{R}$		
R	compuesto	pK _a
H	sulfanilamida	10,4
	sulfapiridina	8,4/(2,6)*
	sulfatiazol	7,1/(2,4)*
	sulfadiazina	6,5/(2,0)*
	sulfacarbamida	5,4

* pK_a como base

Por otra parte, el pK_a y la actividad antibacteriana se pueden correlacionar mediante una curva parabólica, observándose una actividad máxima para valores de pK_a próximos al pH fisiológico (7,4) (Figura 26.4). Recordemos que un valor de pK_a próximo al pH fisiológico asegura un grado de ionización de alrededor del 50% (Capítulo 3), con lo que se combina una buena capacidad de penetración celular con la acidez necesaria para el modo de acción de estos compuestos, como se indicará más adelante.

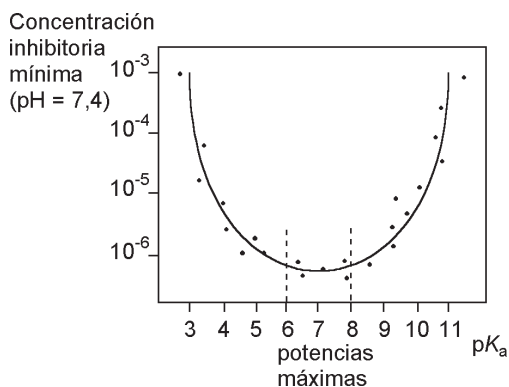


Figura 26.4. Dependencia de la potencia antibacteriana con respecto al pK_a.

Por otra parte, la solubilidad en lípidos constituye otro parámetro a considerar en la actividad terapéutica de estos compuestos. En general, las sulfonamidas de elevada lipofilia muestran una vida media plasmática alta como consecuencia de su elevada reabsorción tubular. Por este motivo están especialmente indicadas en el tratamiento de infecciones sistémicas. La mayor parte de este grupo de sulfonamidas se caracterizan por presentar en N^1 un sistema heterocíclico aromático de seis miembros con uno o varios átomos de nitrógeno, tales como piridina, pirimidina, pirazina o *s*-triazina. Algunas de las sulfonamidas de acción sistémica más representativas se indican en la Figura 26.5.

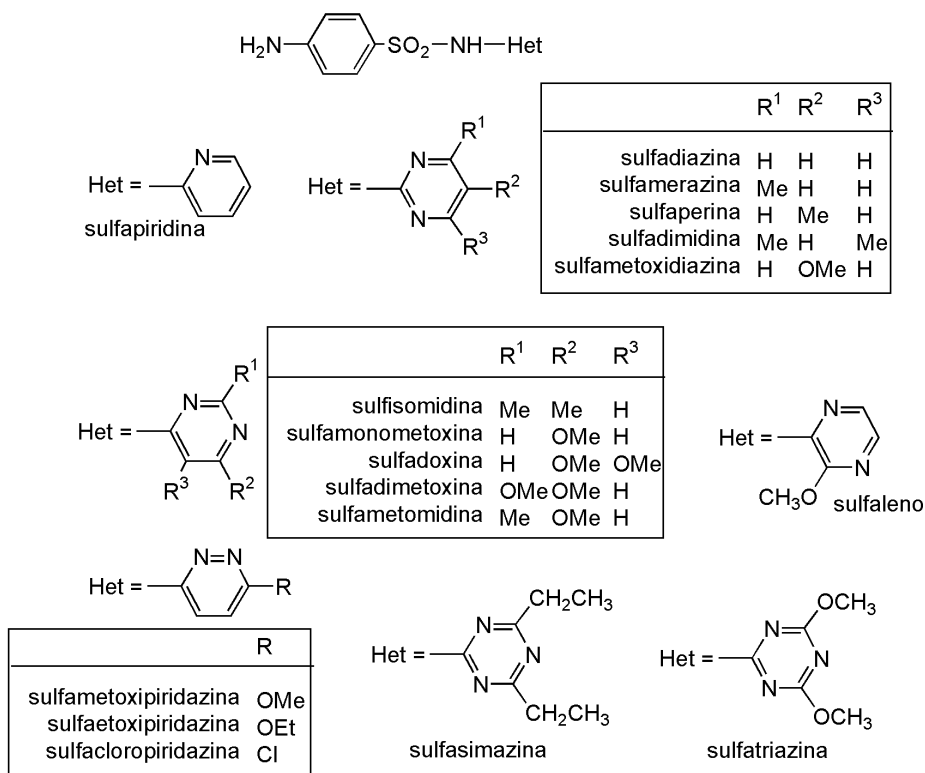


Figura 26.5. Sulfonamidas antibacterianas de acción sistémica.

Cuando el sistema heterocíclico en N^1 es de naturaleza polar, las sulfonamidas resultantes presentan una velocidad de eliminación renal elevada por lo que están especialmente indicadas en el tratamiento de infecciones del tracto urinario. En general, los sistemas heterocíclicos de cinco miembros con dos o más heteroátomos (oxazol, tiazol, pirazol, tiadiazol, etc.) suelen conferir este comportamiento farmacocinético. En la Figura 26.6 se indican algunas de las sulfonamidas más representativas que se emplean en infecciones urinarias.

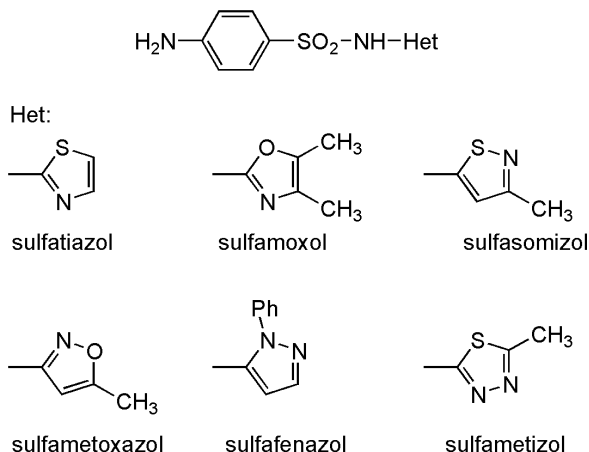


Figura 26.6. Sulfonamidas antibacterianas de acción urinaria.

En todos los casos, un factor a considerar cuando se introducen modificaciones en N^1 del sistema heterocíclico es la influencia que dicho cambio puede tener sobre la unión de la sulfonamida a las proteínas plasmáticas. Recordemos que los fármacos que se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas se liberan más lentamente a la circulación y presentan una vida media más prolongada.

26.1.2. Activación metabólica de las sulfonamidas

La mayoría de los procesos metabólicos que tienen lugar sobre las sulfonamidas conducen a su inactivación. Sin embargo, ciertas sulfonamidas se han diseñado como profármacos que requieren un proceso metabólico previo para su activación. Este es el caso de las sulfonamidas de *acción intestinal*, algunas de las cuales se indican en la Figura 26.7.

Estas sulfonamidas se caracterizan por su escasa o nula absorción oral como consecuencia de su elevado grado de ionización debido al sustituyente en posición N^4 . Sin embargo, en el tramo final del intestino pueden experimentar una activación metabólica por acción de los propios microorganismos de la flora intestinal. Así, el *ftalilsulfatiazol* y el *succinilsulfatiazol* se activan por hidrólisis del grupo carboxamido, mientras que la *sulfasalazina* requiere la reducción metabólica del grupo azo. En este caso, además de la sulfonamida se libera el ácido aminosalicílico que actúa como antiinflamatorio. La sulfasalazina puede considerarse, además de un profármaco, un híbrido reversible metabólicamente (Capítulo 7).

Puesto que en el tramo final del intestino, donde tiene lugar la bioactivación de estos compuestos, la absorción es escasa, este tipo de sulfonamidas son adecuadas para el tratamiento de infecciones bacterianas a ese nivel.

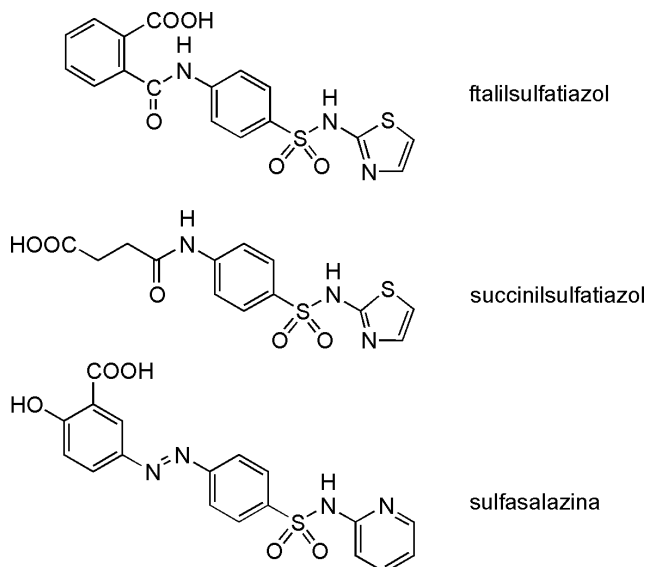


Figura 26.7. Sulfonamidas antibacterianas de acción intestinal.

26.1.3. Modo de acción de las sulfonamidas antibacterianas

Como se ha indicado anteriormente, el carácter ácido de las sulfonamidas resulta esencial no sólo en lo que respecta a sus propiedades fisicoquímicas sino también para explicar el modo de acción de estos compuestos. Así, se sabe que las sulfonamidas ejercen su acción por inhibición reversible de la dihidropteroato sintetasa, así como por antagonismo competitivo con el ácido *p*-aminobenzoico (PABA) en una de las primeras etapas de la biosíntesis del ácido dihidrofólico en las bacterias (Figura 26.1). En el metabolismo bacteriano normal, la dihidropteroato sintetasa cataliza la biosíntesis del ácido dihidropteroico a partir del pirofosfato de hidroximetildihidropterina y PABA. Dada la similitud estructural entre el PABA y las sulfonamidas antibacterianas (Figura 26.8), estas serían capaces de competir con el PABA en la reacción catalizada por la dihidropteroato sintetasa, dando lugar a un análogo inactivo del ácido dihi-

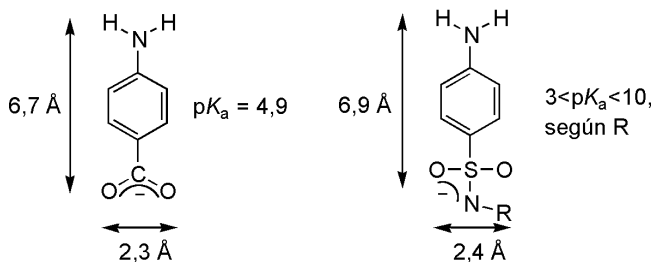


Figura 26.8. Analogía entre el ácido *p*-aminobenzoico y las sulfanilamidas.

dropteroico. Esto interrumpe la secuencia biosintética que conduce al ácido dihidrofólico. Por tanto, puede considerarse que las sulfonamidas antibacterianas son antimetabolitos del ácido *p*-aminobenzoico.

26.2. INHIBIDORES DE LA DIHIDROFOLATO REDUCTASA

La inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR) da lugar igualmente a la inhibición de la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico. Sin embargo, este proceso es común en las bacterias y en las células eucariotas, por lo que el potencial terapéutico de los compuestos capaces de inhibir esta etapa dependerá de su selectividad frente a ambos tipos de células.

La inhibición de esta etapa en la célula eucariota ha permitido la obtención de fármacos con utilidad como *antineoplásicos*. La inhibición de la dihidrofolato reductasa implica una reducción de la biosíntesis de purinas y pirimidinas en las células humanas cuyo resultado es la inhibición de la duplicación del DNA. Aunque este proceso no afecta exclusivamente a las células cancerosas, es más importante en estas dada su elevada velocidad de duplicación.

Desde un punto de vista estructural, los antineoplásicos inhibidores de la dihidrofolato reductasa son análogos del ácido fólico. Se denominan análogos de «molécula completa» por su similitud estructural con este y también para diferenciarlos de otro tipo de inhibidores de la misma enzima pero de estructura más sencilla (análogos de «molécula corta»). Entre los análogos del ácido fólico de «molécula completa» se encuentran la *aminopterina* o el *metotrexato* (Figura 26.9).

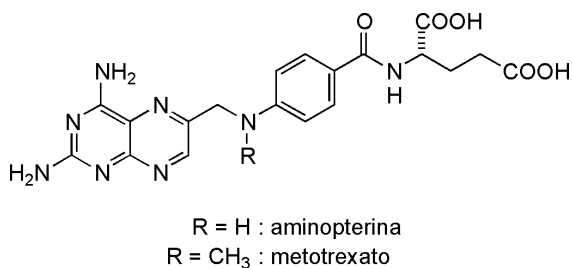


Figura 26.9. Inhibidores de la DHFR de «molécula completa».

Estos compuestos se enlazan al centro activo de la dihidrofolato reductasa con una afinidad estimada entre 3.000 y 10.000 veces superior a la del sustrato natural, el ácido dihidrofólico. Esta mayor afinidad se atribuye a la mayor basicidad del sistema de 2,4-diaminopteridina, unas 1.000 veces más básico (3 unidades de pK_a) que la 2-amino-4-hidroxipteridina presente en el ácido dihidrofólico. En consecuencia, la porción aromática está extensamente protonada a pH fisiológico, lo que permite el establecimiento de fuertes interacciones de

tipo electrostático y de puente de hidrógeno con el centro activo de la enzima. Asimismo, la interacción de estos inhibidores con el centro activo de la enzima es distinta a la del sustrato natural, el ácido dihidrofólico (Figura 26.10).

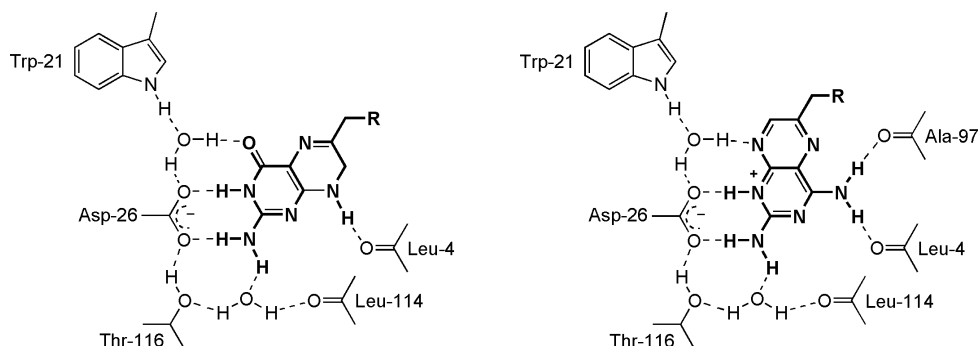


Figura 26.10. Comparación del modo de unión del ácido dihidrofólico (izquierda) y el metotrexato (derecha) al centro activo de la dihidrofolato reductasa.

De la modificación molecular de este tipo de compuestos, surgieron los análogos del ácido fólico de «molécula corta». Estructuralmente, se caracterizan por ser derivados de la 2,4-diaminopirimidina con un sustituyente de tipo arilo o arilalquilo en posición 5. Algunos de los fármacos más representativos de este grupo se indican en la Figura 26.11.

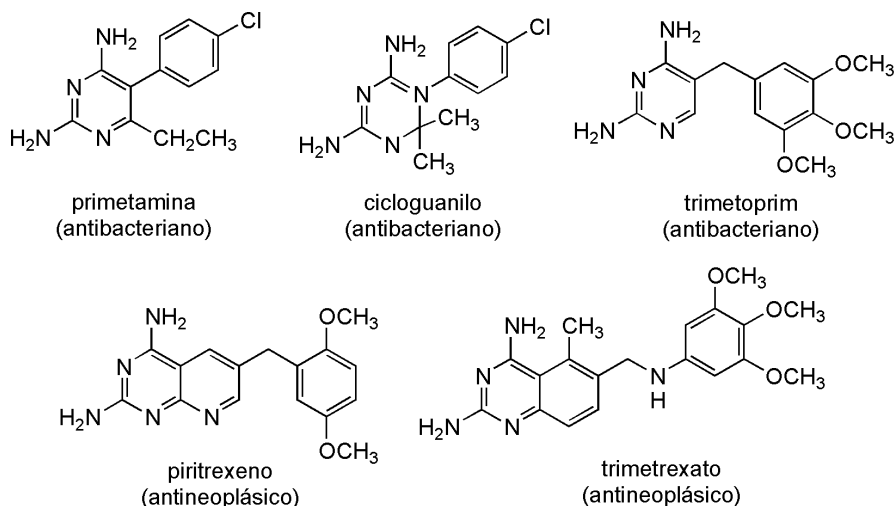


Figura 26.11. Inhibidores de la DHFR de «molécula corta».

Es interesante resaltar el hecho de que no todos los compuestos presentan la misma selectividad frente a la enzima humana y la bacteriana, lo que está relacionado con diferencias entre las dihidrofolato reductasas de diferentes or-

ganismos. Así, mientras que el *piritrexeno* y el *trimetrexato* se emplean como antineoplásicos, el *trimetoprim*, la *pirimetamina* y el *cicloguanilo* son selectivos frente a la dihidrofolato reductasa bacteriana por lo que se emplean como antibacterianos.

En la terapia antibacteriana pueden emplearse combinaciones de fármacos que bloqueen la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico a dos niveles diferentes: la combinación de una sulfonamida (*sulfametoxazol*: inhibe la incorporación del PABA) con una diaminopirimidina (*trimetoprim*: bloqueo de la dihidrofolato reductasa) permite conseguir una acción antibacteriana a dosis mucho más bajas para cada fármaco que las requeridas para alcanzar un efecto similar con cada uno de los fármacos por separado. Esta estrategia terapéutica constituye el denominado *bloqueo secuencial* (Figura 26.12).

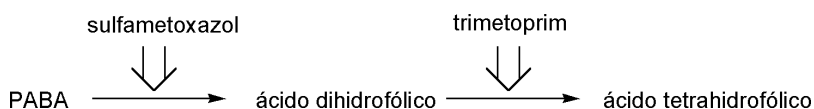


Figura 26.12. Bloqueo secuencial de la biosíntesis del ácido tetrahidrofólico

Otros inhibidores enzimáticos

Las sulfonamidas, además de representar el inicio de la quimioterapia antibacteriana, han resultado importantes en otras áreas de la investigación farmacéutica. Un ejemplo de ello es el desarrollo de métodos analíticos para la determinación de sulfonamidas en fluidos corporales, lo que proporcionó el impulso inicial para el desarrollo de la farmacocinética.

Desde un punto de vista farmacológico, algunas de las sulfonamidas antibacterianas presentan efectos secundarios que pueden potenciarse a través de la farmacomodulación, lo que las convierte en cabezas de serie útiles para el desarrollo de otros grupos de fármacos (Figura 27.1). Así, se observó que las sulfonamidas producen *acidosis metabólica* y *alcalinización de la orina*, determinándose que este efecto se debe a la *inhibición de la enzima anhidrasa carbónica*, lo que dio lugar a un grupo de *diuréticos* que actúan de este modo. Estos, a su vez, conducirían a otro grupo de diuréticos relacionados estructuralmente con las sulfonamidas aunque con un modo de acción diferente.

En otro tipo de estudios, se observó que los pacientes tratados con ciertas sulfonamidas presentaban *hipoglucemia* como efecto secundario, como consecuencia del estímulo de la liberación de insulina. A partir de este hallazgo, se desarrollaron diversas familias de fármacos *antidiabéticos activos por vía oral* resultantes de la farmacomodulación de las sulfonamidas antibacterianas. Este grupo de fármacos ya se trató en el Capítulo 17.

Por último, otra observación clínica de interés fue que la administración simultánea de ciertas sulfonamidas con penicilina G daba lugar a una reducción de la eliminación renal de esta. Por procesos de farmacomodulación de las sulfonamidas se diseñó la *probenecida*, inicialmente empleada para prolongar la acción de la penicilina, pero más tarde utilizada como fármaco *uricosúrico*.

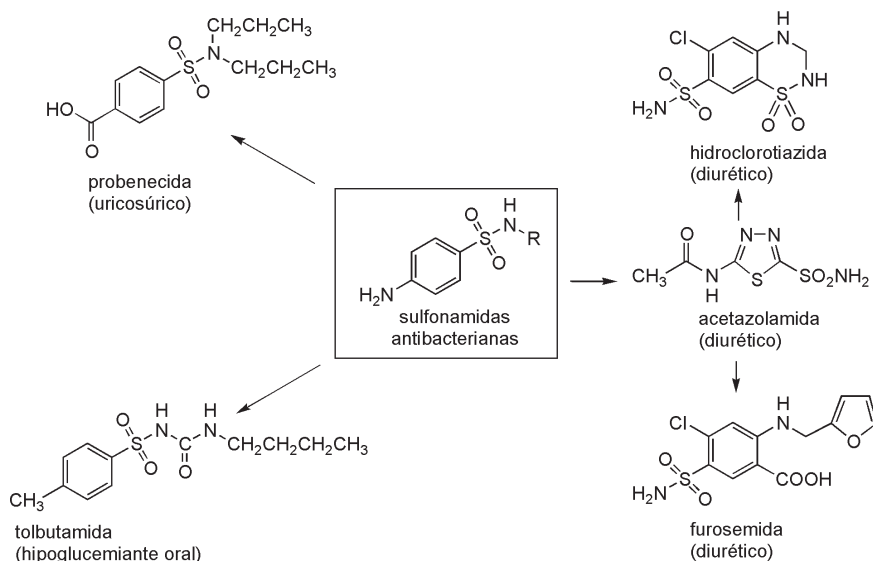


Figura 27.1. Farmacomodulación de las sulfonamidas antibacterianas.

27.1. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

La anhidrasa carbónica es una enzima que cataliza la formación de ácido carbónico a partir de anhídrido carbónico y agua (ecuación 27.1).

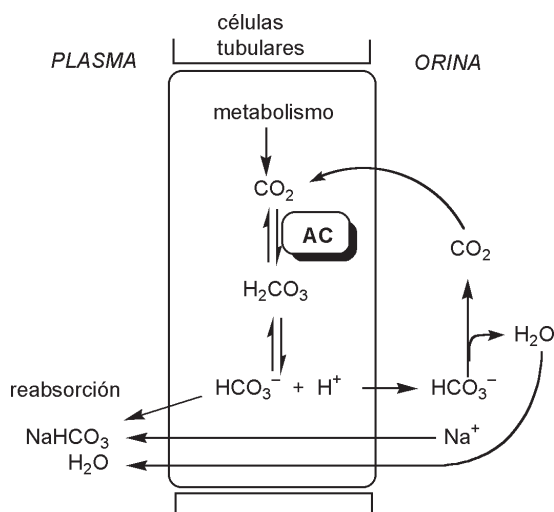


Figura 27.2. Mecanismo de reabsorción de bicarbonato sódico por la anhidrasa carbónica.

La anhidrasa carbónica se localiza en las paredes de las células del túbulo proximal del riñón y su efecto neto es la reabsorción de bicarbonato sódico junto con el equivalente osmótico de agua correspondiente (Figura 27.2).

La observación de los efectos diuréticos de ciertas sulfonamidas se asoció a su capacidad para inhibir competitivamente la enzima anhidrasa carbónica. La acción inhibitoria se refuerza en las *sulfonamidas primarias*, dada su analogía estructural con el ácido carbónico, el sustrato natural de la enzima. Ello permite postular una interacción similar con el centro activo de la enzima para ambos tipos de compuestos (Figura 27.3).



Figura 27.3. Modelo de interacción de una sulfonamida primaria y del ácido carbónico con el centro activo de la anhidrasa carbónica.

Por otra parte, es fundamental que la sulfonamida primaria sea relativamente ácida. Ello se consigue con la introducción de sistemas aromáticos atraerentes de electrones, como el de 1,3,4-tiadiazol, presente en diversas sulfonamidas diuréticas como la *acetazolamida*, el primer fármaco de este grupo (Figura 27.4).

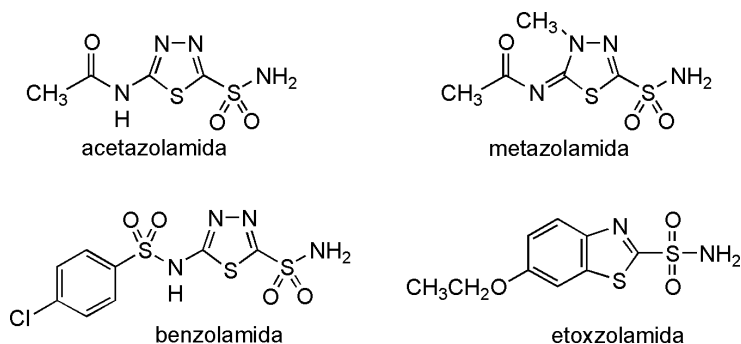


Figura 27.4. Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

La anhidrasa carbónica también se encuentra en otros tejidos en los que su inhibición puede dar lugar a efectos terapéuticos útiles. Así, dado que participa en la formación del humor acuoso, los inhibidores de la anhidrasa carbónica darán lugar a una disminución en la recaptación de bicarbonato sódico y de agua desde la lágrima hacia el humor acuoso, lo que encuentra utilidad en el tratamiento del glaucoma. Por otra parte, la acidosis metabólica a nivel central puede resultar de utilidad en el tratamiento de la epilepsia, por lo que es posible el desarrollo de antiepilepticos de acuerdo con estos criterios (Figura 27.5).

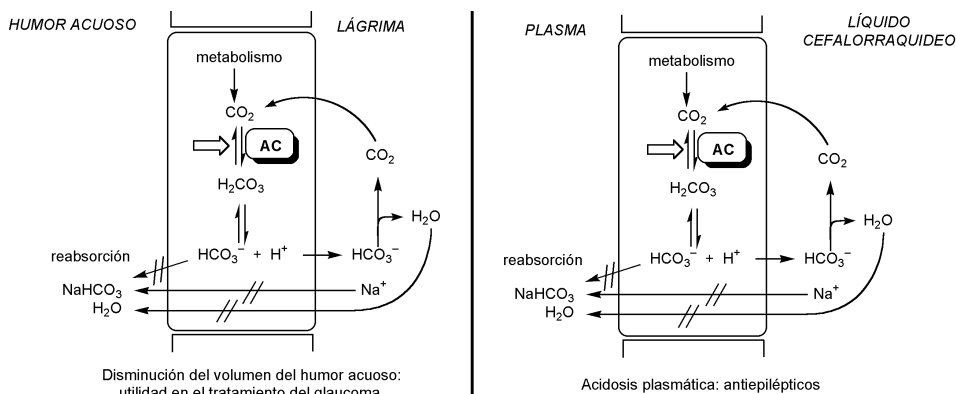


Figura 27.5. Inhibición de la anhidrasa carbónica y sus efectos sobre la producción de humor acuoso y la acidosis a nivel central.

27.2. INHIBIDORES DEL TRANSPORTE TUBULAR RENAL Y FÁRMACOS RELACIONADOS

La investigación en el campo de las sulfonamidas diuréticas ha sido muy fructífera durante los últimos años. A partir de las modificaciones moleculares de los inhibidores de la anhidrasa carbónica se han obtenido otras sulfonamidas diuréticas estructuralmente relacionadas con aquéllos pero que actúan por mecanismos distintos. Tal es el caso de las denominadas *tiazidas*, cuyo núcleo base es el de la 1,2,4-benzotiadiazina. La *hidroclorotiazida*, una sulfonamida cíclica que procede de la farmacomodulación de la diclorfenamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, es el compuesto cabeza de serie (Figura 27.6).

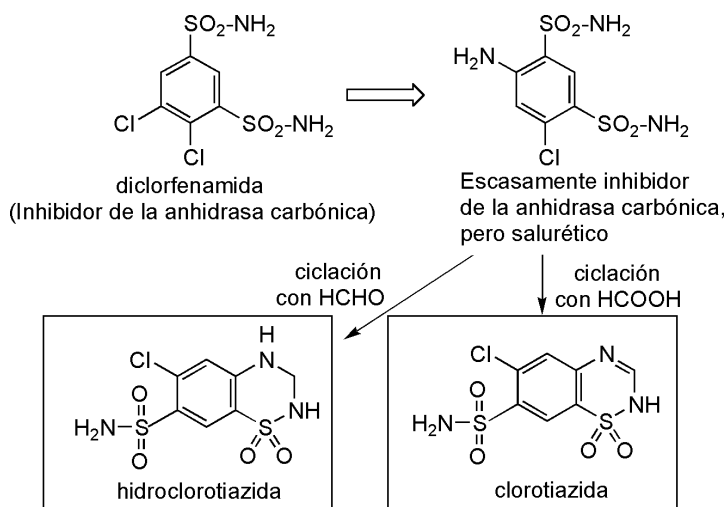
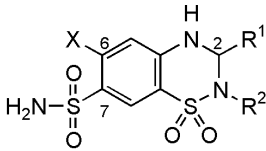
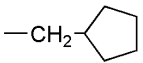


Figura 27.6. Farmacomodulación de la diclorfenamida conducente a la hidroclorotiazida.

Las tiazidas inhiben la reabsorción activa de iones cloruro en el túbulo distal del riñón y, en consecuencia, también inhiben la reabsorción de iones sodio. La disminución en la reabsorción de cloruro sódico, junto con su equivalente osmótico de agua, da lugar al efecto salurético característico de esta familia de diuréticos.

Las relaciones estructura-actividad en la familia de las sulfonamidas derivadas de la 1,2,4-benzotiadiazina son relativamente simples. Así, mientras que el grupo aminosulfonilo de la posición 7 resulta esencial para la actividad (Tabla 27.1), el sustituyente X de la posición 6 debe ser atrayente de electrones (generalmente $-\text{Cl}$ o $-\text{CF}_3$), mientras que las variaciones en los sustituyentes R^1 y R^2 tienen por objeto la modulación de la lipofilia de la molécula y, en consecuencia, determinan la absorción del fármaco y la duración de su acción.

Tabla 27.1

			
X	R^1	R^2	
CF_3	H	H	hidroflumetiazida
Cl	CH_2Cl	CH_3	meticlotiazida
Cl	CHCl_2	H	triclormetiazida
Cl	CCl_3	H	teclotiazida
Cl	$\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CF}_3$	CH_3	politiazida
CF_3	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	bendroflumetiazida
CF_3	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	H	penflutiazida
Cl	$-\text{CH}_2-$ 	H	ciclopentiazida

En el caso de que R^2 sea distinto de hidrógeno, el carácter ácido de la molécula disminuye notablemente (alrededor de 2 unidades de pK_a), no siendo posible en ese caso la formación de sales hidrosolubles (Figura 27.7).

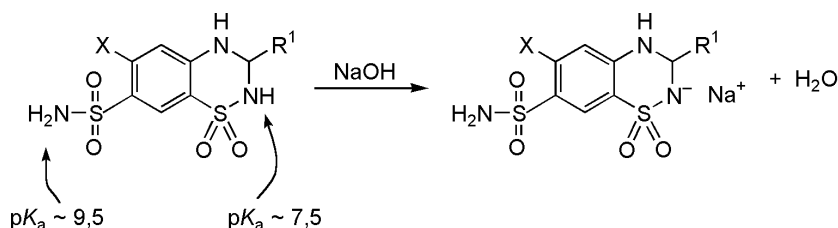


Figura 27.7. Acidez de las 1,2,4-benzotiadiazinas.

La modificación molecular de las benzotiadiazinas ha conducido a otras familias de diuréticos estructural y farmacológicamente relacionadas. Así, los derivados de la quinazolín-4-ona pueden considerarse análogos de las tiazidas en los que se ha reemplazado el grupo sulfonilo del sistema heterocíclico por un grupo carbonilo. La *quinetazona* y la *metolazona* (Figura 27.8) son dos fármacos representativos de este grupo, cuyas relaciones estructura-actividad no difieren sustancialmente de las indicadas anteriormente para las tiazidas.

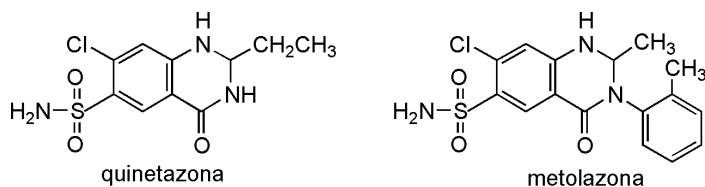


Figura 27.8. Derivados de la quinazolín-4-ona.

Por contracción o por apertura del anillo heterocíclico se han obtenido los diuréticos estructuralmente relacionados que se indican en la Figura 27.9.

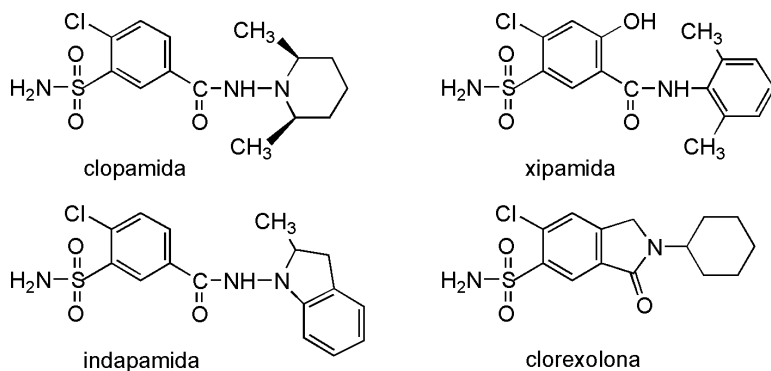


Figura 27.9. Diuréticos derivados de la farmacomodulación de las quinazolín-4-onas.

Los derivados del ácido 5-sulfamoilantranílico (Figura 27.10) constituyen otra familia de diuréticos derivados de las sulfonamidas. Estructuralmente, pueden considerarse isósteros de las bissulfonamidas precursoras de las tiazidas diuréticas. El cambio de un grupo sulfonamido por un grupo carboxilo constituye, en este caso, un ejemplo de sustitución bioisostérea.

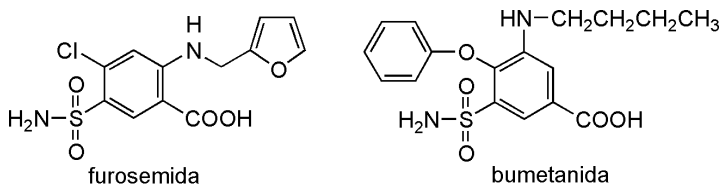


Figura 27.10. Derivados del ácido 5-sulfamoilantranílico.

Los derivados del ácido 5-sulfamoilantranílico actúan sobre la rama ascendente del asa de Henle inhibiendo la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, cuyo resultado es la inhibición de la reabsorción de cloruro sódico, que se excreta en la orina junto con el equivalente osmótico de agua.

27.3. INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DEL ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico es el producto del metabolismo de las bases púricas, resultante de la oxidación de la xantina por la enzima xantina oxidasa (Figura 27.11).

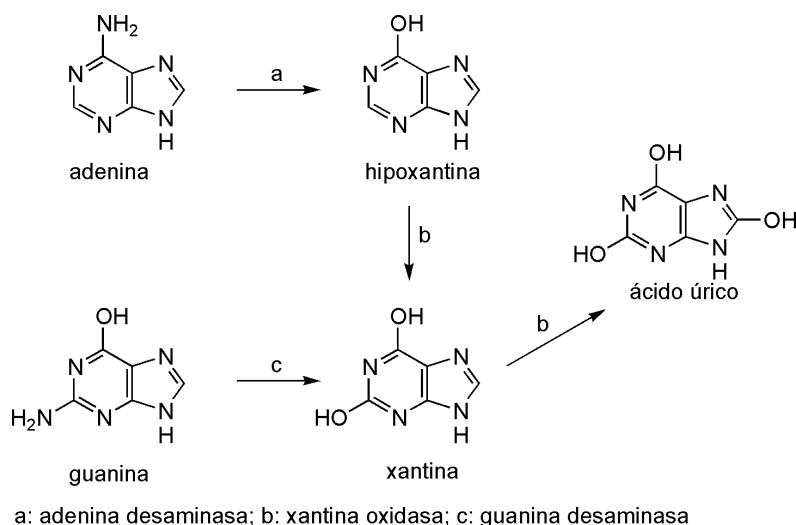


Figura 27.11. Metabolismo de las bases púricas.

Los niveles elevados de ácido úrico en plasma pueden dar lugar a su cristalización en las articulaciones, lo que origina los trastornos inflamatorios característicos de la gota. Los inhibidores de la xantina oxidasa suelen emplearse para el tratamiento de esta enfermedad.

El *alopurinol* (Figura 27.12) es un inhibidor de la xantina oxidasa diseñado inicialmente como antimetabolito de las bases púricas con potencial utilidad como antineoplásico. Dado que el alopurinol es un inhibidor reversible y se-

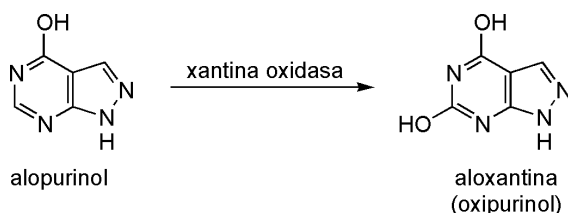


Figura 27.12. Alopurinol y metabolización por la xantina oxidasa.

lectivo de la enzima xantina oxidasa, es capaz de disminuir la concentración de ácido úrico en plasma, lo que justifica su empleo como antigotoso. El alopurinol es también sustrato de la xantina oxidasa, que cataliza su oxidación a alloxantina (oxipurinol).

La inhibición de la xantina oxidasa da lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de hipoxantina y xantina. No obstante, dada su elevada solubilidad en agua, se eliminan rápidamente en la orina.

Un fármaco corrientemente empleado en el tratamiento de la gota es la *colchicina* (Figura 27.13), un inhibidor de la polimerización de la tubulina. Se trata de un producto natural que se aísla de las semillas del colchico (*Colchicum autumnale*) y que se emplea como antiinflamatorio en los ataques agudos de gota.

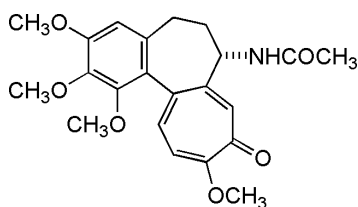


Figura 27.13. Colchicina.

Por otra parte, los fármacos uricosúricos también son útiles como antigotosos por competir con el ácido úrico en los procesos de reabsorción tubular en el riñón. Ello da lugar a un aumento de los niveles de ácido úrico en la orina (efecto uricosúrico). La *probenecida* y la *sulfinpirazona* (Figura 27.14) son dos de los fármacos que se emplean con esta finalidad.

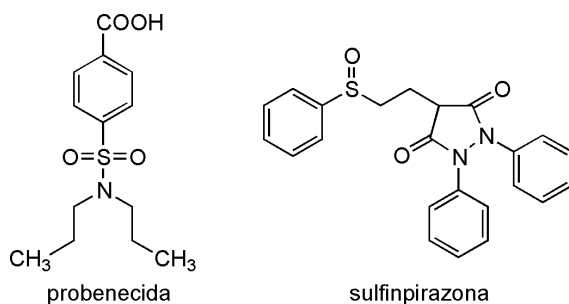


Figura 27.14. Fármacos uricosúricos.

Fármacos que actúan sobre los ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos son esenciales en los procesos de división celular. Se conocen diversas familias de fármacos que inhiben la duplicación de los ácidos nucleicos. Aunque en las células eucariotas estos fármacos suelen mostrar una elevada toxicidad derivada de su escasa selectividad, su aplicación terapéutica más generalizada es como *antineoplásicos*. La mayor velocidad de división celular de las células cancerosas las hace más sensibles frente a estos fármacos. Por otra parte, la proliferación celular excesiva de la células de la epidermis está relacionada con la psoriasis, una enfermedad de etiología desconocida. Sin embargo, se han desarrollado diversos fármacos *antipsoriáticos* cuya utilidad terapéutica está relacionada con su capacidad antiproliferativa, tanto por vía tópica como sistémica.

Algunos compuestos muestran una elevada selectividad frente a los ácidos nucleicos de las células procariotas, por lo que su aplicación terapéutica principal es la de *antibacterianos*, como detallaremos en los apartados siguientes.

28.1. FÁRMACOS SELECTIVOS SOBRE EL DNA

En función de su modo de acción, los fármacos selectivos sobre el DNA pueden clasificarse en cinco grupos: a) agentes intercalantes; b) agentes alquilantes; c) agentes cortadores de cadenas; d) agentes que modifican la estructura terciaria del DNA; y e) agentes antiproliferativos.

28.1.1. Agentes intercalantes

Actúan por intercalación entre los pares de bases del DNA distorsionando la estructura tridimensional de la doble hélice. Esta distorsión es la responsable de la interrupción del proceso de replicación del DNA celular (Figura 28.1).

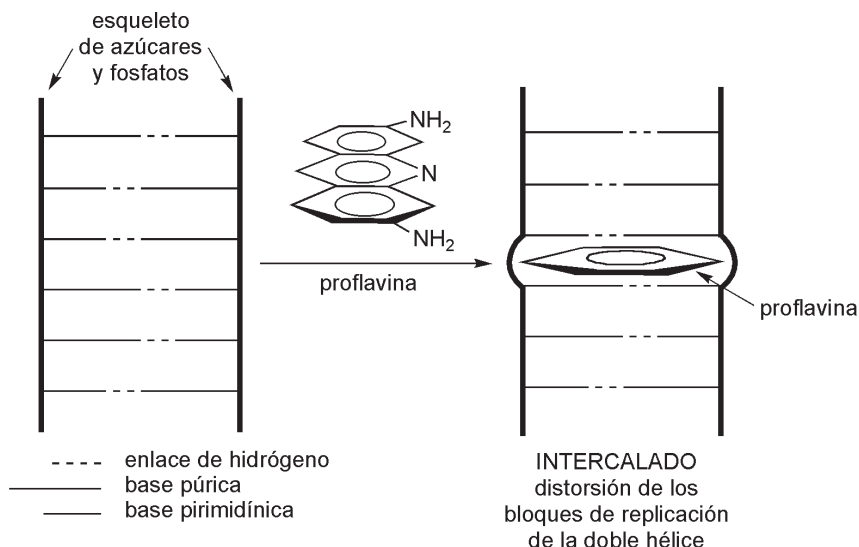


Figura 28.1. Esquema ilustrativo del mecanismo de acción de los agentes intercalantes.

La mayor parte de los fármacos que actúan mediante este mecanismo son *antibacterianos*, tanto de origen sintético como productos naturales con actividad antibiótica. Presentan una estructura plana, de naturaleza aromática, capaz de intercalarse entre los pares de bases del DNA, como se observa en las *aminoacridinas*, colorantes sintéticos que fueron muy utilizados como antibacterianos de uso tópico. Aunque su empleo ha ido decayendo paulatinamente, constituyen excelentes modelos sobre los que es posible estudiar las interacciones con el DNA. Así, los compuestos más potentes son aquéllos que están extensamente ionizados a pH fisiológico, lo que puede conseguirse mediante la introducción de grupos amino en posiciones adecuadas del anillo aromático, como en la *proflavina* (2,7-diaminoacridina) (Figura 28.2)¹.

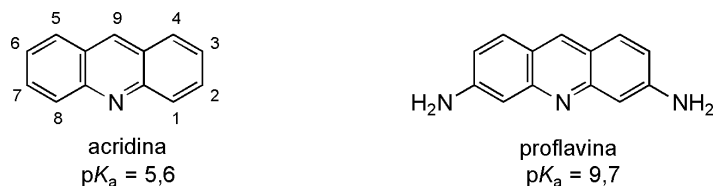


Figura 28.2. Aumento de la basicidad por introducción de grupos amino en la acridina.

En la proflavina, la estructura plana aromática puede intercalarse entre los pares de bases de DNA mediante enlaces de van der Waals, mientras que los grupos amino protonados forman enlaces iónicos con los grupos fosfato del esqueleto de polidesoxirribosa-fosfato del DNA. En la actualidad, dos de los representantes de este grupo de fármacos con una cierta aplicación terapéutica como *antineoplásicos* (antileucémicos) son la *amsacrina* y la *nitracina* (Figura 28.3).

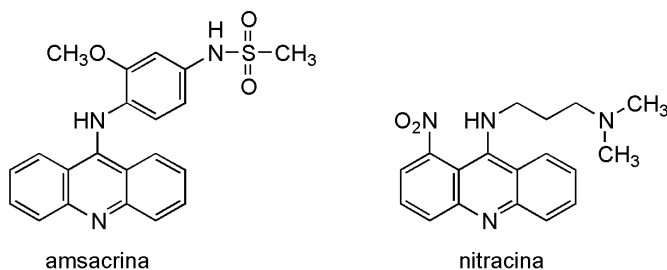


Figura 28.3. Aminoacridinas empleadas como antineoplásicos.

Ciertos *antibióticos*, como la *actinomicina D* o la *adriamicina* (una antraciclina), presentan un mecanismo de acción semejante (Figura 28.4).

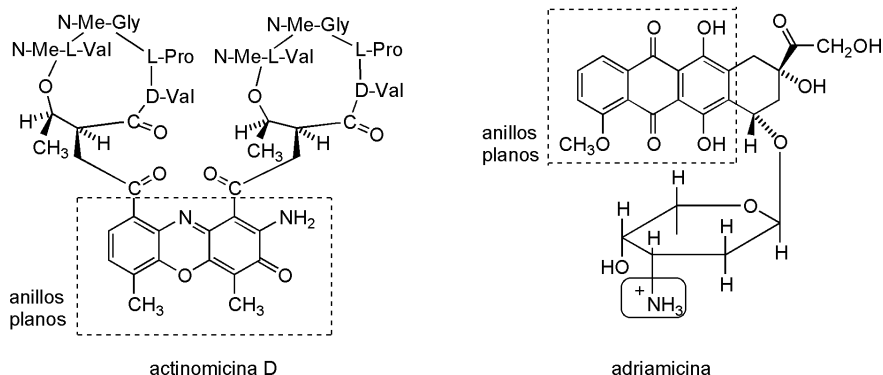


Figura 28.4. Antibióticos que actúan por intercalación con el DNA.

En ambos casos, la presencia de estructuras planas aromáticas es fundamental para la intercalación con los pares de bases de DNA. En el caso de la actinomicina D, los dos pentapéptidos cíclicos se colocan hacia el exterior de la hélice de DNA y contribuyen a la estabilización del sistema por medio de enlaces de hidrógeno con las bases del DNA. En la adriamicina, el grupo amino protonado del azúcar contribuye a la estabilización del sistema mediante la formación de un enlace iónico con los grupos fosfato con carga negativa del esqueleto del DNA.

La *mitoxantrona* y el *bisantreno* (Figura 28.5) son dos agentes intercalantes de síntesis que se encuentran en la fase II de su desarrollo como *antineoplásicos*. En comparación con la adriamicina, los ensayos clínicos han demostrado una toxicidad relativamente baja, lo que hace albergar cierto optimismo respecto a su introducción como fármacos en un futuro próximo.

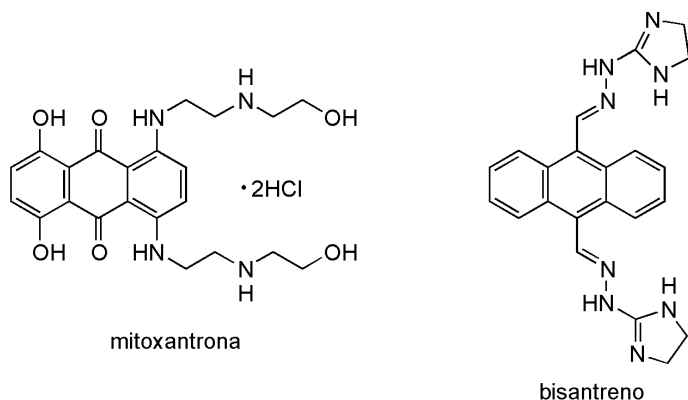


Figura 28.5. Agentes intercalantes resultantes de diseño racional.

Uno de los fármacos más antiguos de la medicina tradicional es la *quinina* (Figura 28.6), el alcaloide mayoritario de la corteza de la quina (*Cinchona sp.*). El empleo en Europa de la droga para el tratamiento de la malaria se remonta al siglo XVII, no siendo hasta principios del siglo XIX cuando se empezó a utilizar el alcaloide como tal. Junto con la quinina se han aislado otros alcaloides minoritarios, estructuralmente relacionados con aquélla, que presentan asimismo propiedades como antimaláricos (Figura 28.6).

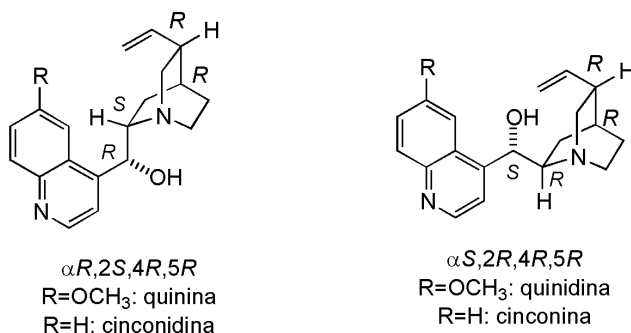


Figura 28.6. Alcaloides de la quina.

Los alcaloides de la quina actúan por intercalación con los pares de bases del DNA en el plasmodio, para lo que resulta esencial la estructura aromática plana del sistema de quinoleína. Sin embargo, el anillo de quinuclidina puede reemplazarse por otros sistemas más simples, lo que se ha utilizado con éxito en el diseño de antimaláricos sintéticos (Figura 28.7). De entre ellos, la *cloroqui-*

na ha sido uno de los antimaláricos más eficaces, aunque se ha observado la aparición de resistencias.

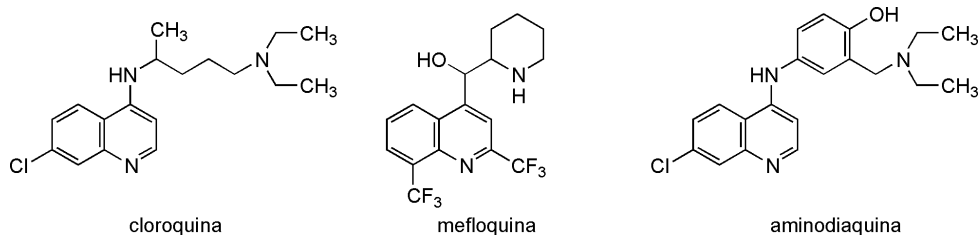


Figura 28.7. Antimaláricos sintéticos.

En las aminoquinoleínas antimaláricas, la intercalación con los pares de bases del DNA se ve reforzada por el establecimiento de enlaces de hidrógeno adicionales con el grupo amino de la cadena lateral. Estos grupos amino desempeñan un papel análogo al grupo hidroxilo bencílico presente en los alcaloides de la quina. La utilidad terapéutica de estos compuestos, así como la de los alcaloides de la quina, se fundamenta en su capacidad para acumularse selectivamente en las células del plasmodio frente a las del huésped, para las que se requieren concentraciones unas cien veces superiores para observar los efectos tóxicos.

28.1.2. Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes se caracterizan por ser compuestos fuertemente electrófilos que reaccionan con nucleófilos endógenos mediante la formación de enlaces covalentes.

Prácticamente la totalidad de los agentes alquilantes conocidos se emplean como *antineoplásicos*. Dada su elevada reactividad, muestran una selectividad escasa a nivel celular así como entre células normales y células cancerosas. Sin embargo, la mayor velocidad de duplicación de estas las hace más sensibles frente a este tipo de compuestos.

Los primeros agentes alquilantes con aplicación terapéutica fueron las *mostazas nitrogenadas* (bis-2-cloroetilaminas o β -haloalquilaminas), descubiertas a partir de la observación de los efectos producidos por el gas mostaza (sulfuro de bis-2-cloroetilo), un gas tóxico utilizado como arma química durante la Primera Guerra Mundial (Figura 28.8).



Figura 28.8. Agentes alquilantes.

La reactividad de estos compuestos se debe a su capacidad para formar sales de aziridinio, especies fuertemente electrófilas que reaccionan con nucleófilos formando un enlace covalente. Por tratarse de bis(2-cloroetil)aminas, cada molécula podrá dar lugar a dos enlaces covalentes (Figura 28.9).

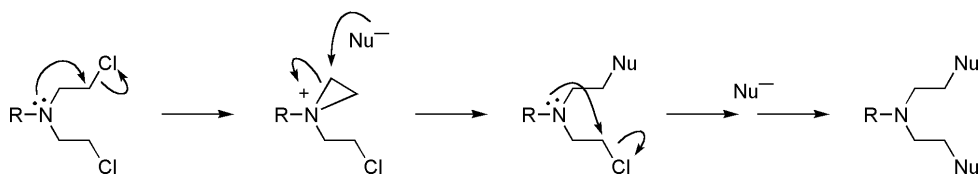


Figura 28.9. Reactividad de las bis(2-cloroetil)aminas.

La estructura del DNA es rica en centros nucleófilos, destacando el átomo de nitrógeno de la posición 7 de la guanina, que constituye uno de los grupos más reactivos frente a electrófilos. El fundamento químico de la alteración de la estructura del DNA por las β -haloalquilaminas se basa en la formación de enlaces covalentes cruzados con un resto de guanina de cada una de las hebras del DNA, como se indica en la Figura 28.10.

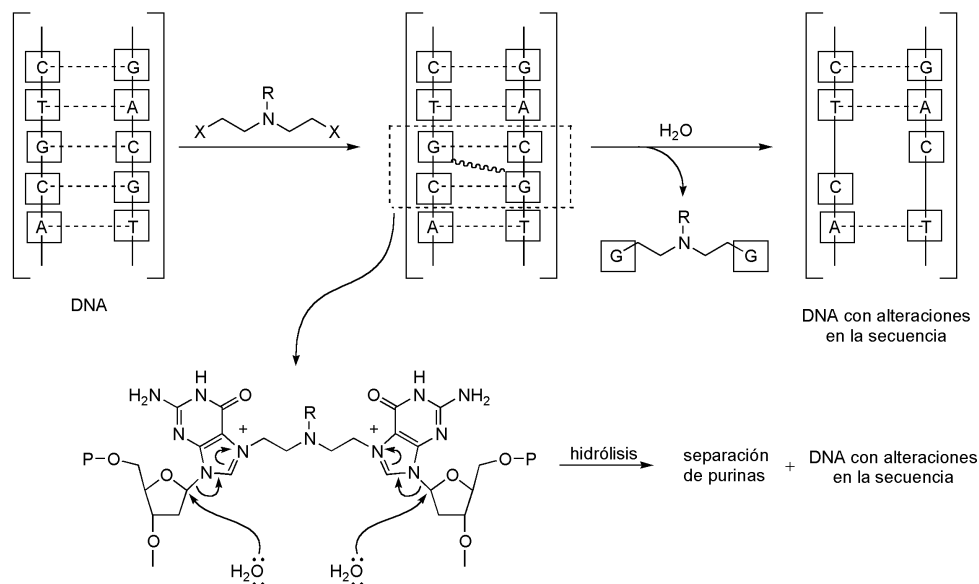


Figura 28.10. Mecanismo de acción de las bis(2-cloroetil)aminas.

La hidrólisis de los restos de desoxiguanosina alquilados en la posición N^7 da lugar a la alteración de la secuencia de bases del DNA por escisión del par de bases nitrogenadas.

Alternativamente, la alteración estructural y funcional del DNA puede tener lugar por alquilación de dos restos de guanina de una misma cadena, así como por la alquilación de un solo resto de guanina, lo que comporta una codificación errónea en la duplicación del DNA. Ello es debido a que el equilibrio tautomérico de la guanina alquilada en N⁷ se encuentra desplazado hacia la forma enólica. En estas condiciones, el emparejamiento más favorable es con un resto de timina en vez de con uno de citosina (Figura 28.11).

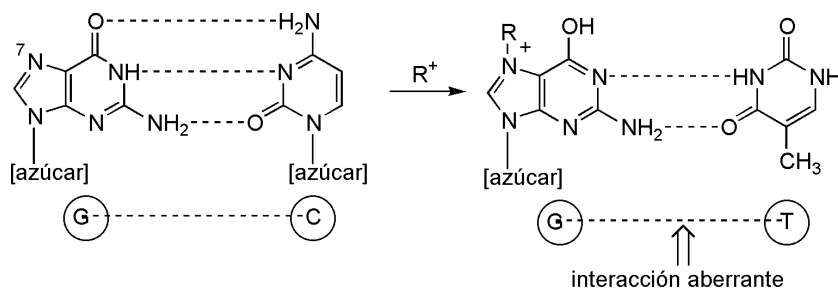


Figura 28.11. Asociación errónea de un residuo de guanina alquilado en N⁷.

La *mecloretamina* (Figura 28.8) fue el primer compuesto de este grupo que se utilizó terapéuticamente. Sin embargo, debido a su elevada reactividad y a sus propiedades vesicantes, no es posible su uso por vía oral, por lo que ha sido desplazado por otros compuestos menos agresivos.

Con objeto de disminuir la reactividad de las bis(2-cloroetil)aminas, se han sintetizado análogos en los que resulta posible la deslocalización del par de electrones del átomo de nitrógeno sobre algún grupo funcional adecuado, como un anillo aromático, un grupo carbamato o un éster fosfórico, entre otros (Figura 28.12).

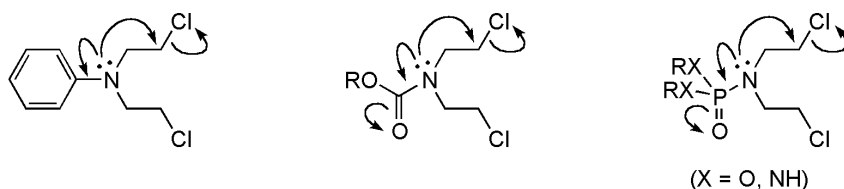


Figura 28.12. Disminución de la reactividad de las bis(2-cloroetil)aminas.

Por otra parte, si el grupo que se introduce sobre el átomo de nitrógeno, además de reducir la reactividad de la molécula, comunica a esta una cierta selectividad frente a las células cancerosas, pueden conseguirse compuestos terapéuticamente útiles. Es el caso del *melfalán*, una β -haloalquilamina en la que se ha incorporado la fenilalanina, un aminoácido esencial en la síntesis proteica. Debido a la existencia de mecanismos de transporte específicos para aminoácidos, especialmente importantes en las células en proceso de división,

como las cancerosas, el melfalán puede acumularse en dichas células en concentraciones elevadas. Una situación semejante se da en la *uramustina*, una β -haloalquilamina ya en desuso en la que se incorpora un resto de uracilo. Tanto la fenilalanina como el uracilo desempeñan el papel de *grupos transportadores*, por su capacidad para dirigir hacia su lugar de acción la molécula a la que se han incorporado (Figura 28.13).

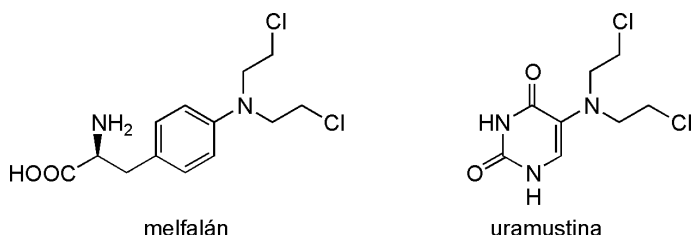


Figura 28.13. Ejemplos de grupos bis(2-cloroetil)aminas en las que se han incorporado grupos transportadores.

Mediante criterios semejantes a los expuestos anteriormente se han diseñado una serie de β -haloalquilaminas ampliamente utilizadas en terapéutica, algunas de las cuales se indican en la Figura 28.14.

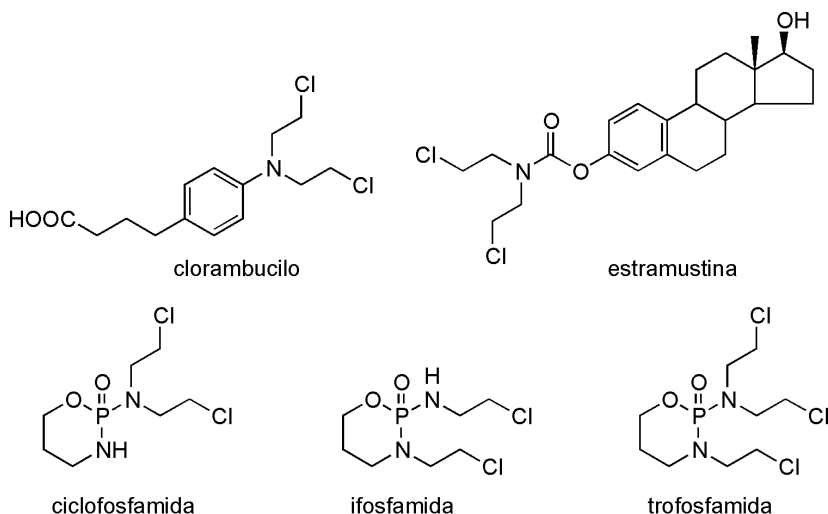


Figura 28.14. Algunas bis(2-cloroetil)aminas empleadas en terapéutica.

Una de las estrategias más recientes en el diseño de grupos transportadores es la llamada «*antibody-directed enzyme prodrug therapy*» (ADEPT, véase capítulo 7). Esta estrategia consiste en la administración inicial de un conjugado de una enzima específica y de un anticuerpo selectivo del tumor a tratar. Una vez este conjugado se ha localizado en el tumor y sus metástasis, se administra el agente antineoplásico en forma de profármaco activable por dicha enzima.

En la Figura 28.15 se indican algunas bis(2-cloroetil)aminas diseñadas de acuerdo con esta estrategia. En este ejemplo, la enzima conjugada es una carboxipeptidasa que da lugar a la bioactivación del fármaco por hidrólisis del enlace amida, carbamato o urea.

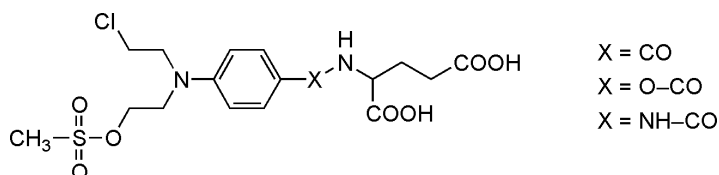


Figura 28.15. Ejemplos de bis(2-cloroetilaminas) empleados como profármacos en terapias «ADEPT».

Otro agente alquilante, no relacionado con las mostazas nitrogenadas, es el *busulfán*, un bis-metanosulfonato sintético que puede dar lugar también a enlaces covalentes cruzados con los pares de bases del DNA, habida cuenta del elevado carácter electrófilo de este compuesto (Figura 28.16).

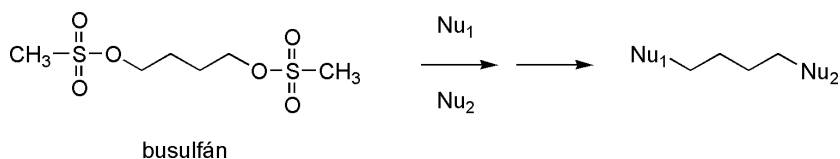


Figura 28.16. Formación de enlaces covalentes en el busulfán.

Las *N*-cloroetil-*N*-nitrosoureas constituyen otra de las familias de agentes alquilantes. Se metabolizan con relativa facilidad para dar lugar a un isocianato, responsable de procesos inespecíficos de carbamoilación, y un catión 2-cloroetilo capaz de formar enlaces covalentes cruzados con el DNA de manera análoga a las β -haloalquilaminas (Figura 28.17).

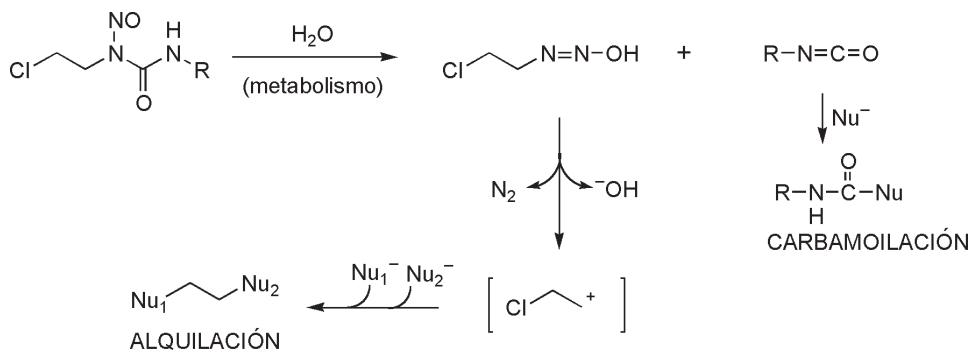


Figura 28.17. Reactividad metabólica de las *N*-nitrosoureas.

La *carmustina* y la *lomustina* son dos *N*-nitrosoureas de síntesis que actúan según este mecanismo (Figura 28.18).



Figura 28.18. Ejemplos de *N*-nitrosoureas.

Una familia de fármacos estructuralmente diferente cuyo mecanismo de acción está relacionado con el de las anteriores, la constituyen los *complejos de platino*, como el *cisplatino* (*cis*-diclorodiaminoplatino (II)). La descomplejación de los átomos de cloro, que actúan como ligandos del metal, da lugar a dos posiciones de coordinación libres que son ocupadas por restos de guanina. La coordinación de los restos de guanina tiene lugar por la posición N^7 (Figura 28.19).

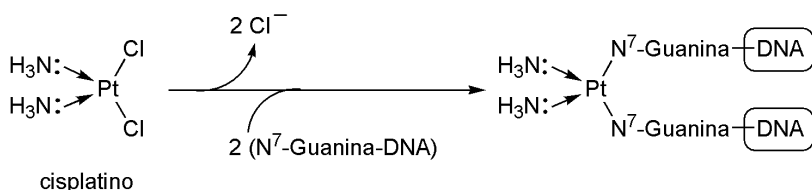


Figura 28.19. Reactividad del cisplatino con el DNA.

Por último, indicaremos que ciertos antibióticos, como la mitomicina C (Figura 28.20), son antineoplásicos que dan lugar a la alquilación del DNA. La mitomicina C contiene tres agrupaciones reactivas: la quinona, cuya reducción metabólica genera superóxidos responsables de daño celular, la aziridina y el

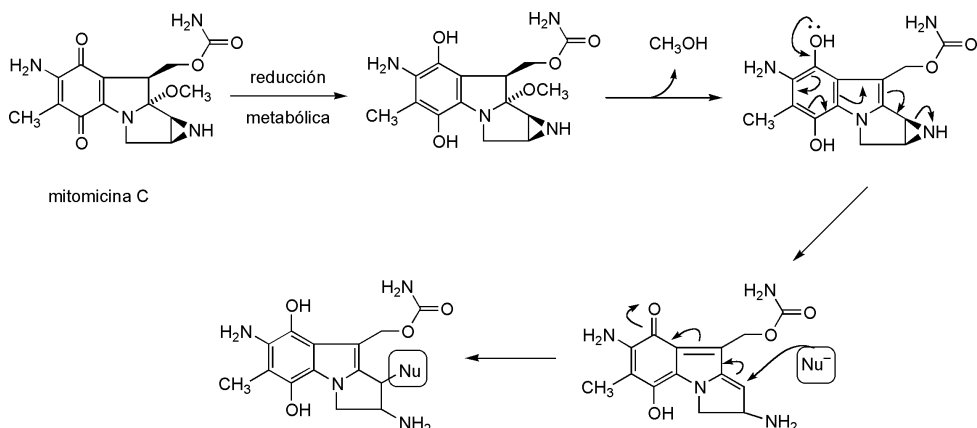


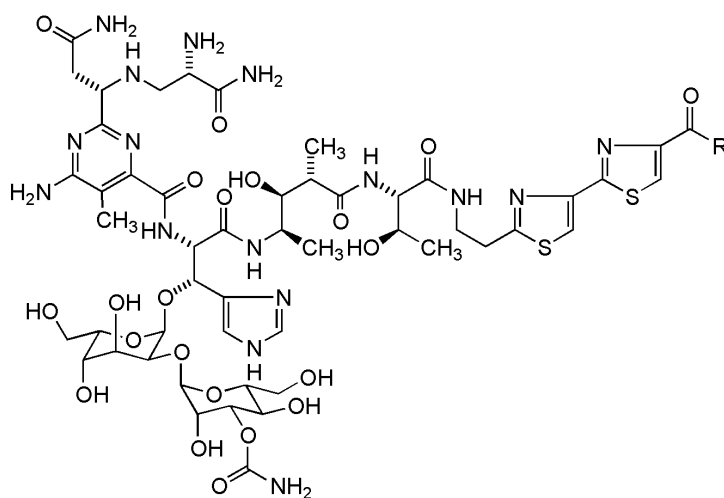
Figura 28.20. Activación metabólica y reactividad de la mitomicina C frente a nucleófilos.

carbamato. El mecanismo postulado para la reacción de alquilación implica la formación de un sistema indólico, por reducción del sistema quinónico seguida de pérdida de metanol, para dar lugar a un vinílogo de una carbinolamina que genera una semiquinona electrófila (Figura 28.20). Alternativamente, el carbamato puede participar en la formación de un enlace covalente con ciertas bases del DNA.

28.1.3. Cortadores de cadenas

Se incluye en este apartado un grupo heterogéneo de productos naturales, que actúan por mecanismos complejos, generalmente basados en la formación de radicales libres capaces de dañar de forma irreversible la estructura del DNA.

Las *bleomicinas* (Figura 28.21) son glicoproteínas aisladas de ciertas especies de *Streptomyces* que dan lugar a la rotura de una o de las dos hebras del DNA impidiendo su reparación por parte de la DNA-ligasa. Actúan por formación de radicales que, por reacción con oxígeno, forman peróxidos responsables de la rotura de las cadenas de DNA.



bleomicina A₂ R = NHCH₂CH₂CH₂S(CH₃)₂

bleomicina B₂ R = NHCH₂CH₂CH₂CH₂NHC(NH₂)=NH

Figura 28.21. Estructura de la bleomicina A₂ y de la bleomicina B₂.

Los *enodiínos* constituyen un grupo de metabolitos secundarios de origen bacteriano con extraordinarias propiedades antitumorales. El mecanismo de acción de esta familia de compuestos se basa en la generación de radicales capaces de promover la rotura del DNA, como se indica en la Figura 28.22.

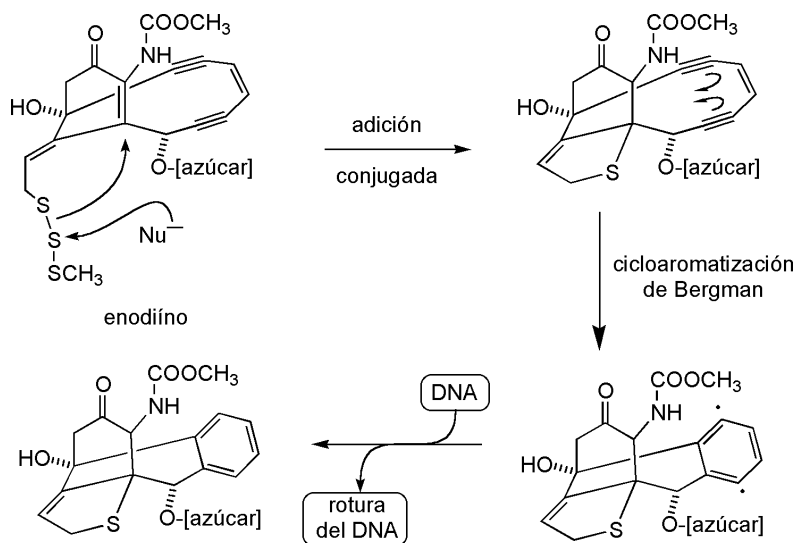


Figura 28.22. Activación metabólica de los enodíinos.

El proceso de activación se inicia por ataque nucleófilo sobre la unidad de trisulfuro, seguido de adición conjugada y cicloaromatización de Bergman para dar lugar a un dirradical 1,4-bencenoide de elevada reactividad. Este dirradical es el responsable del ataque del DNA causando su destrucción irreversible por rotura simultánea de las dos hebras. Estudios recientes acerca del modo de acción de estos compuestos parecen indicar que la irreversibilidad del daño celular provocado por los enodíinos conduce al inicio de un proceso de muerte celular programada o *apoptosis*. Sin embargo, el fundamento químico de la selectividad de los enodíinos sobre el DNA, así como los mecanismos de protección de las bacterias que los biosintetizan son aspectos que presentan todavía muchas incógnitas.

En el mecanismo indicado en la Figura 28.22, la especie desencadenante del proceso de activación es una unidad de trisulfuro, como la presente en la calicheamicina γ_1 (Figura 28.23), uno de los primeros enodíinos aislados.

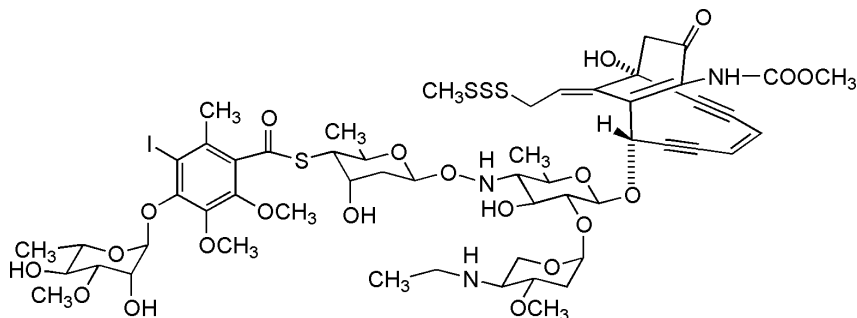


Figura 28.23. Calicheamicina γ_1 .

Sin embargo, se han aislado otros productos naturales relacionados en los que la especie desencadenante de la activación es un epóxido, como en la dinemicina A (Figura 28.24).

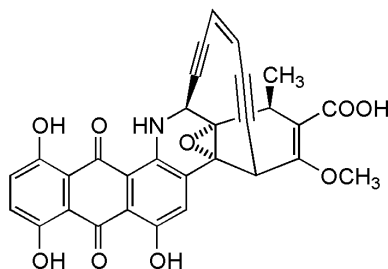


Figura 28.24. Dinemicina A.

El *etopósido* y el *tenipósido* (Figura 28.25) son derivados semisintéticos de los alcaloides del podófilo (*Podophylum peltatum*) utilizados como antineoplásicos por su acción antimitótica. Dan lugar a roturas en las hebras del DNA a través de la interacción y estabilización del complejo entre el DNA y la topoisomerasa II.

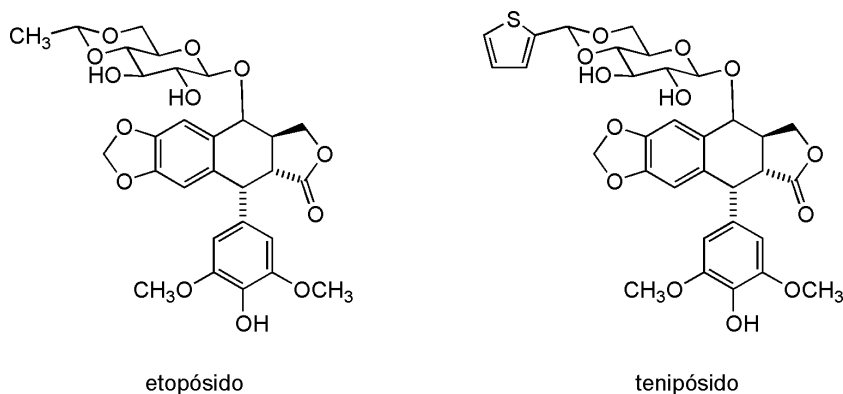


Figura 28.25. Derivados semisintéticos de los alcaloides del podófilo.

Un mecanismo de acción semejante presentan el *topotecán* y el *irinotecán* (Figura 28.26). Se trata de derivados semisintéticos de la camptotecina, alcaloide presente en *Camptotheca acuminata*.

Las topoisomerasas son enzimas intracelulares implicados en el desenrollado de las hebras de DNA, proceso previo a la transcripción. La enzima se une a regiones específicas de la cadena de DNA, rompiendo una de las hebras, para volverla a soldar después del desenrollado. La estabilización del complejo DNA-topoisomerasa permite el primer paso de la acción enzimática, pero bloquea la soldadura de la hebra. Con ello, queda paralizada la síntesis de

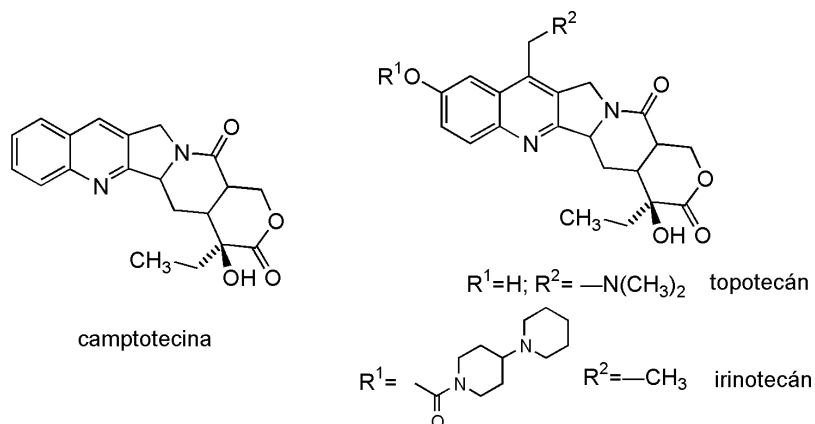


Figura 28.26. Alcaloides semisintéticos de la camptotecina.

DNA. Dado que las células neoplásicas presentan niveles de topoisomerasas superiores a los de las células normales, este tipo de fármacos suelen presentar una cierta selectividad como citotóxicos.

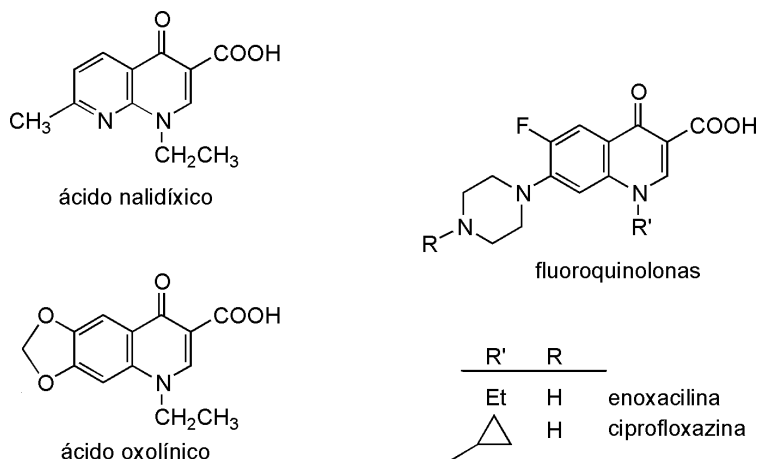
28.1.4. Fármacos que modifican la estructura terciaria del DNA

En este grupo se encuadran las *quinolonas* y las *fluoroquinolonas*, dos familias estructuralmente relacionadas que se emplean terapéuticamente como *antibacterianos*, especialmente en infecciones urinarias y en casos de resistencias frente a otros antibacterianos clásicos, como las penicilinas.

El modo de acción de las quinolonas, aunque no totalmente elucidado, se sabe que está relacionado con su capacidad para inhibir la DNA-girasa, el enzima que cataliza el llamado superenrollado del DNA cromosómico necesario para el establecimiento de la estructura terciaria del mismo. Como consecuencia de esta inhibición, la replicación y la transcripción del DNA bacteriano queda interrumpida, conduciendo a la muerte celular.

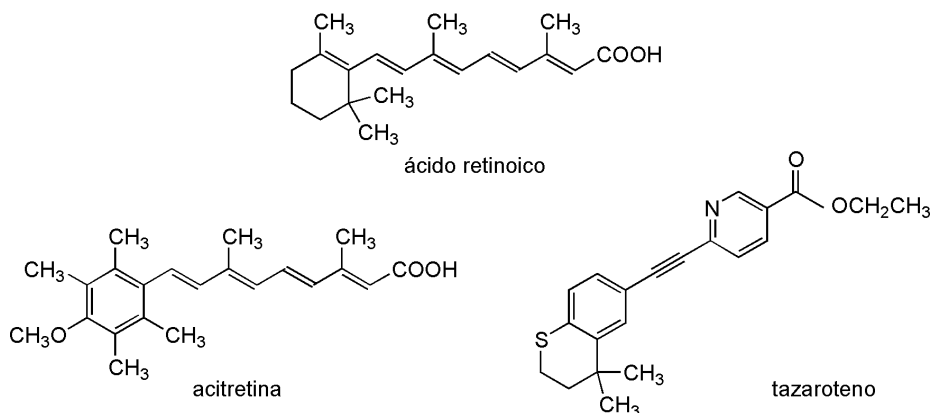
Uno de los primeros antibacterianos de esta familia fue el *ácido nalidíxico*, seguido, poco después, por el *ácido oxolínico* (Figura 28.27). Si bien su perfil terapéutico es interesante, la rápida aparición de resistencias y su espectro de acción relativamente reducido limitan en gran medida su uso. Aunque se han sintetizado gran cantidad de análogos del ácido nalidíxico, hasta que se introdujo un átomo de fluor en posición 6 y un resto de piperazina en posición 7 no se obtuvieron compuestos terapéuticamente más útiles, las *fluoroquinolonas* (Figura 28.27).

La *ciprofloxacina* es, probablemente, el antibacteriano de más amplio espectro de que se dispone en la actualidad, con la ventaja de que la aparición de resistencias es relativamente lenta en este caso.

**Figura 28.27.** Quinolonas antibacterianas.

28.1.5. Agentes antiproliferativos

La proliferación excesiva de los queratinocitos de la epidermis constituye el origen de la psoriasis, una enfermedad de etiología desconocida que afecta al 3-4% de los individuos de raza blanca. Además de los fármacos de uso tópico (agentes queratolíticos como la brea de hulla o el ácido salicílico), se conocen también algunos fármacos para el tratamiento sistémico. Entre ellos se encuentran el *metotrexato* (Capítulo 26) y los *retinoides*, análogos aromáticos del *ácido retinoico* (Figura 28.28). Estos compuestos actúan sobre los receptores específicos del ácido retinoico, localizados en el núcleo celular. Dan lugar a una reducción de la diferenciación y proliferación de los queratinocitos. La *acitretina* presenta el inconveniente de su elevada teratogenidad, mientras que el *tazaroteno*, recientemente comercializado, se emplea por vía tópica.

**Figura 28.28.** Retinoides empleados como antipsoriáticos.

28.2. FÁRMACOS SELECTIVOS SOBRE EL RNA

La *rifampicina* es un derivado semisintético preparado a partir de la *rifamicina B* (Figura 28.29), un antibiótico que se aísla de *Streptomyces mediterranei*. La posición 3 del anillo aromático de la rifamicina B puede funcionalizarse con un grupo formilo sobre el que se forman hidrazonas por reacción con las hidracinas adecuadas. Este tipo de derivados son administrables por vía oral, a diferencia del antibiótico natural, y presentan un amplio espectro de acción antibacteriana.

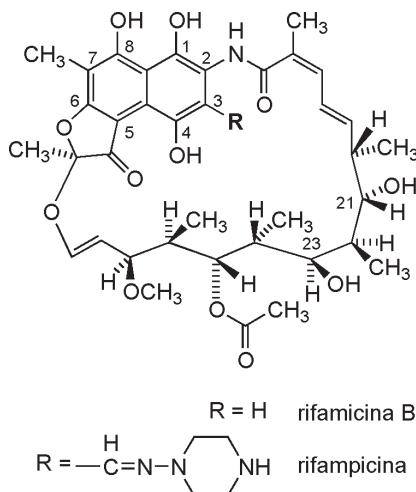
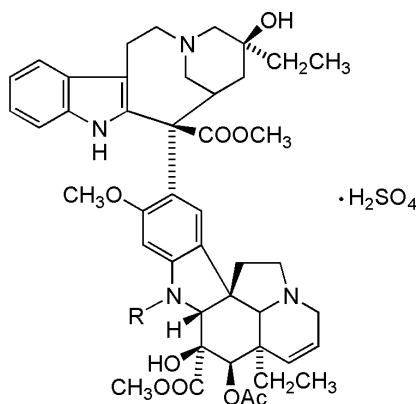


Figura 28.29. Antibióticos relacionados con la rifamicina.

El modo de acción de estos antibióticos se basa en la inhibición de la RNA-polimerasa bacteriana, dando lugar al bloqueo de la formación de la cadena de RNA. En cuanto al mecanismo de acción, parece estar implicada una interacción de tipo transferencia de carga π - π entre el sistema de naftaleno de la rifamicina y un resto aromático de algún aminoácido de la RNA-polimerasa. Asimismo, se postula la formación de un quelato entre los grupos hidroxilo en C1 y C8 de la rifamicina y uno de los átomos de zinc presentes en el centro activo de la polimerasa. Por último, se postula que los grupos hidroxilo en C21 y C23 intervienen en la formación de enlaces de hidrógeno con el centro activo de la enzima. De acuerdo con estas hipótesis, la acilación o alquilación de los grupos hidroxilo de las rifamicinas conducen a análogos menos activos.

Los alcaloides de la vinca (*Vinca rosea*), *vincristina* y *vinblastina* (Figura 28.30), son antitumorales que actúan en parte por inhibición del RNA de transferencia, aunque su modo de acción más importante es la interferencia con las proteínas de los microtúbulos.



R = CHO : vincristina

R = CH₃ : vinblastina

Figura 28.30. Alcaloides de la vinca.

Por último, mencionaremos el *taxol* (Figura 28.31) por ser uno de los productos naturales antimitóticos de más reciente introducción. Aunque su aislamiento de la corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) data de los años sesenta e inicialmente fue desestimado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, recientemente se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer.

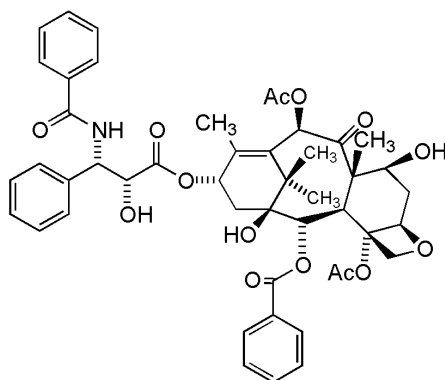
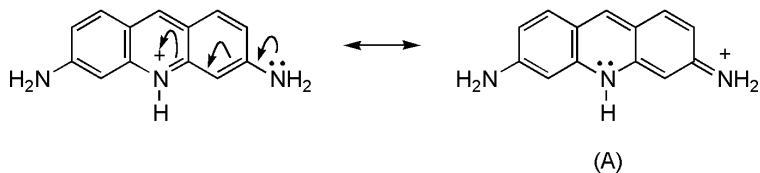


Figura 28.31. Taxol.

El interés reciente por el taxol y algunos de sus análogos deriva del desarrollo de procesos de semisíntesis que permiten obtener cantidades importantes de algunos de los precursores de este compuesto. El modo de acción del taxol tiene algunos aspectos relacionados con el de los alcaloides de la vinca, si bien un estudio detallado del mismo queda fuera del alcance de este texto.

Notas

1. El mayor carácter básico de la 2,7-diaminoacridina con relación a la acridina puede explicarse por la participación de formas resonantes, tales como A, en la estabilización del catión resultante de la protonación del compuesto.



Del estudio de las formas resonantes, puede deducirse que la introducción de grupos amino en las posiciones 2, 4, 5, 7 y 9 conduce a acridinas con mayor carácter básico que el heterociclo original.

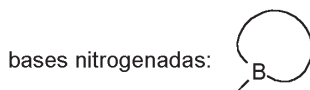
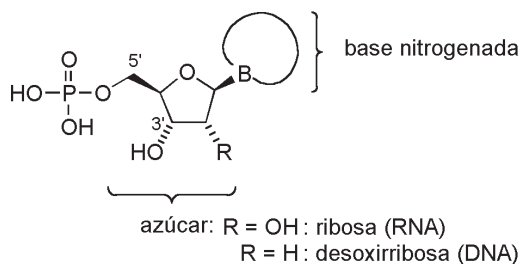
Antimetabolitos de los ácidos nucleicos

Debido al papel esencial que desempeñan los ácidos nucleicos en los procesos de división celular, el diseño de *antimetabolitos* de los mismos es un tema de gran interés en el diseño de fármacos. La unidad estructural de los ácidos nucleicos son los *nucleótidos*, constituidos por la unión de una base nitrogenada con un azúcar (ribosa o desoxirribosa) fosforilado en la posición 5' (Figura 29.1).

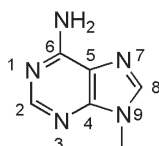
Los *nucleótidos* se enlazan entre sí por formación de un éster fosfórico entre el grupo fosfato de la posición 5' del resto de azúcar y el grupo hidroxilo de la posición 3' del azúcar de otro nucleótido. Esta estructura de polinucleótido constituye el esqueleto de los *ácidos nucleicos*. En el DNA, el apareamiento de bases nitrogenadas mediante la formación de enlaces de hidrógeno resulta esencial para la formación de la estructura secundaria (Capítulo 4, Figura 4.18).

Desde un punto de vista estructural, los antimetabolitos de los ácidos nucleicos pueden ser tanto *análogos de las bases nitrogenadas* como *análogos de los nucleósidos*. En ambos casos, se llevan a cabo modificaciones moleculares que pueden conducir a compuestos capaces de alterar el funcionamiento de los ácidos nucleicos o de bloquear determinados procesos esenciales para su duplicación, lo que conduce a disfunciones celulares irreversibles.

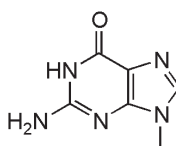
Aunque el perfil farmacológico de estos antimetabolitos suele ser complejo, la mayoría de ellos se emplean terapéuticamente como *antineoplásicos* o como *antivíricos*, como se indicará en los apartados sucesivos.



bases púricas

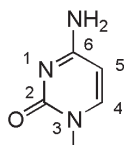


adenina

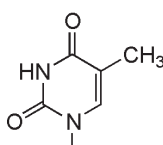


guanina

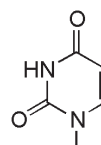
bases pirimidínicas



citosina



timina



uracilo
(RNA)

Figura 29.1. Estructura general de los nucleótidos.

29.1. ANÁLOGOS DE BASES NITROGENADAS

En general, se trata de análogos resultantes de la introducción de sustituyentes en el anillo, de sustituciones bioisostéreas, o bien de procesos de farmacomodulación diversos. En la mayoría de los casos, las bases libres no son activas y requieren su conversión *in vivo* a nucleósidos o nucleótidos. Sin embargo, la administración directa de estos últimos no es posible debido a su incapacidad para penetrar en la célula.

a) *5-Fluorouracilo*: Procede de la sustitución bioisostérea (Capítulo 7) de un átomo de hidrógeno por uno de flúor en el uracilo. El 5-fluorouracilo, tras su conversión en el organismo en el ácido 5-fluorodesoxiuridílico, es un inhibidor de la enzima timidilato sintetasa, responsable de la biosíntesis del ácido timidílico a partir de la 2-desoxiuridina-5'-fosfato (Figura 29.2).

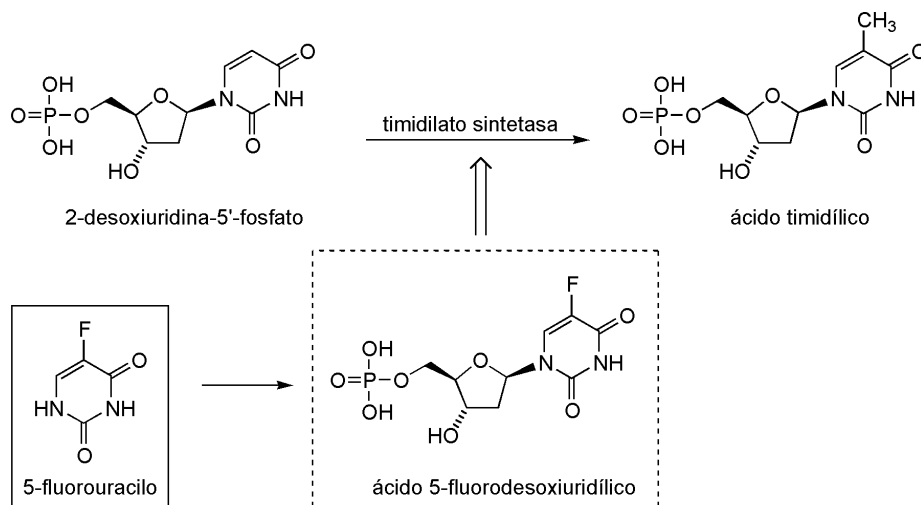


Figura 29.2. Biosíntesis del ácido timidílico a partir de la 2-desoxiuridina-5'-fosfato.

El ácido 5-fluorodesoxiurídlico presenta una afinidad por la timidilato sintetasa varios miles de veces superior a la del sustrato natural. Puesto que el ácido timidílico es uno de los componentes esenciales en la biosíntesis del DNA, el 5-fluorouracilo da lugar a la inhibición de la duplicación celular. Este compuesto se utiliza terapéuticamente como anticanceroso, especialmente en el control de los cánceres de mama, colon y recto.

A partir de los principios que inspiraron la síntesis del 5-fluorouracilo se diseñaron diversos nucleósidos análogos de pirimidinas, algunos con utilidad como antivíricos. La 5-bromodesoxiuridina, la 5-yododesoxiuridina, la 5-trifluorometildesoxiuridina y la 5'-amino-5-yododesoxiuridina son algunos de los más representativos (véase Apartado 29.2.1.a).

b) *5-Fluorocitosina*: Inicialmente se diseñó como antileucémico, aunque ha encontrado mayor aplicación como antifúngico, si bien de forma limitada. Desde un punto de vista metabólico es interesante su conversión a 5-fluorouracilo por parte la citosina desaminasa, una enzima propio de ciertos hongos que no se encuentra en las células eucariotas, lo que confiere a este compuesto una elevada selectividad frente al hongo (Figura 29.3).

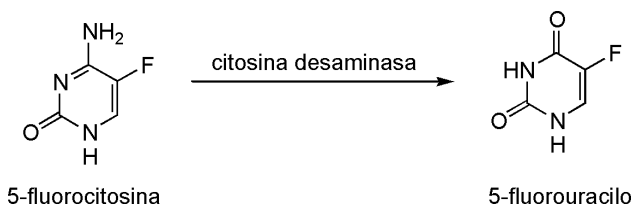


Figura 29.3. Conversión metabólica de la 5-fluorocitosina en 5-fluorouracilo.

c) *6-Mercaptopurina y 6-tioguanina*: Son antimetabolitos de las bases púricas, uno de los componentes esenciales del DNA. La 6-mercaptopurina es un análogo de la hipoxantina, uno de los intermedios de la biosíntesis de bases púricas. Se comporta como un antimetabolito de la hipoxantina, interrumpiendo así las vías metabólicas en las que interviene. Por otra parte, la 6-tioguanina se incorpora en la estructura del DNA dando lugar a alteraciones irreversibles del mismo (Figura 29.4).

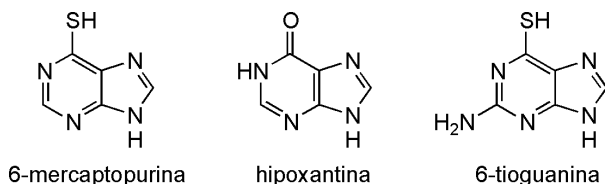


Figura 29.4. Relación estructural entre la hipoxantina y algunos de sus antimetabolitos.

29.2. ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

Otro grupo de compuestos que actúa sobre los ácidos nucleicos es el constituido por los *análogos de nucleósidos*. En este grupo, las modificaciones respecto a los nucleósidos naturales pueden encontrarse en la base nitrogenada, en el azúcar o en ambos.

29.2.1. Modificaciones en la base nitrogenada

a) *Análogos de la desoxiuridina*: Como se ha indicado en el apartado 29.1.a, estos compuestos están inspirados en la forma biológicamente activa del 5-fluorouracilo y fundamentalmente presentan actividad antivírica. En la Figura 29.5 se muestran algunos de los más representativos.

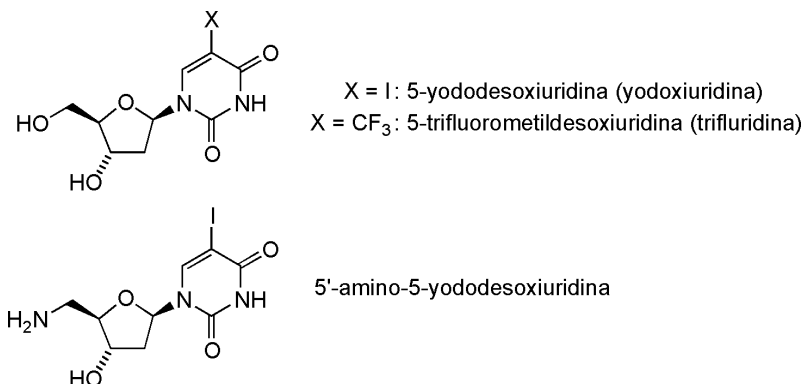


Figura 29.5. Derivados de la desoxiuridina con actividad antivírica.

Respecto a su mecanismo de acción, resulta interesante la comparación entre el 5-fluorouracilo y la yodoksiuridina. Así, dadas las diferencias en los radios de van der Waals entre el átomo de flúor, semejante al átomo de hidrógeno, y el de yodo, mucho más voluminoso, la yodoksiuridina actúa como un antimetabolito del ácido timidílico (Figura 29.2), incorporándose en el DNA tras su fosforilación. Como es previsible, la actividad inhibidora de la timidilato sintetasa por parte de la yodoksiuridina es escasa. Análogamente, la *trifluridina* presenta un mecanismo de acción semejante, si bien su actividad inhibidora de la timidilato sintetasa es mayor, por lo que se emplea también como antitumoral.

b) *Derivados de la desoxirribosa*: La *desoxicoformicina* (Figura 29.6) es un inhibidor de la enzima adenosina desaminasa, responsable de la degradación metabólica de la adenosina, uno de los nucleósidos constituyentes de los ácidos nucleicos. Se emplea para aumentar la vida media de otros análogos de nucleósidos que experimentan procesos de degradación metabólica mediados por la adenosina desaminasa, como la ribavirina (véase el apartado siguiente). La *cladribina* y la *fludarabina* (Figura 29.6) son anticancerosos que se emplean por ser antimetabolitos de la purina.

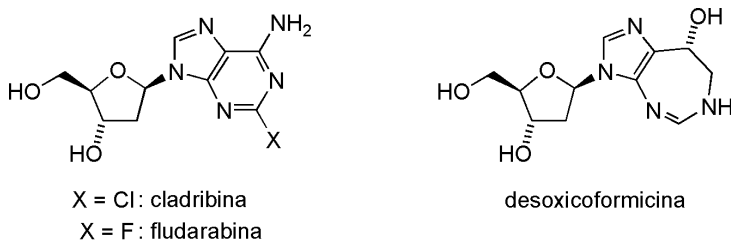


Figura 29.6. Análogos de nucleósidos derivados de la desoxirribosa.

c) *Derivados de la ribosa*: La *ribavirina* (Figura 29.7) es un antivírico de amplio espectro que inhibe la biosíntesis de los nucleótidos derivados de la guanina. Por otra parte, la 5-azacitidina es un antineoplásico que se incorpora en la biosíntesis del DNA tras su fosforilación *in vivo*. Asimismo, inhibe la biosíntesis de RNA mensajero y se incorpora en el RNA de transporte inhibiendo la síntesis proteica.

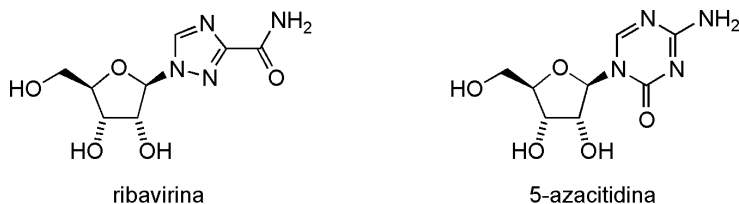


Figura 29.7. Análogos de nucleósidos derivados de la ribosa.

29.2.2. Modificaciones en el azúcar

La *vidarabina*, un nucleósido derivado de la arabinosa, es un antivírico que, en forma de derivado trifosforilado en la posición 5', es un potente inhibidor selectivo de la DNA polimerasa vírica. Una de sus mayores limitaciones es la desactivación por desaminación metabólica mediada por la adenosina desaminasa. El *aciclovir* y el *ganciclovir* son ejemplos de antivíricos que actúan por un mecanismo semejante. Obsérvese que, en estos compuestos, la porción del azúcar se ha cambiado por un fragmento acíclico. La *gemcitabina* es un nucleósido derivado de la citosina y de la 2,2-difluorodesoxirribosa. Se trata de un compuesto que se utiliza como anticanceroso, ya que el derivado trifosforilado en posición 5' es un antimetabolito de la biosíntesis del DNA. En la Figura 29.8 se indican las estructuras de los compuestos indicados.

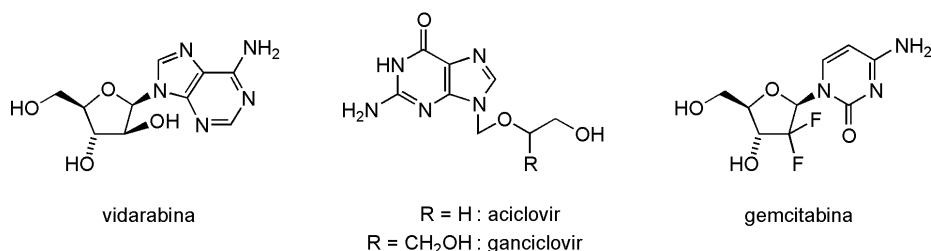


Figura 29.8. Análogos de nucleósidos modificados en la porción del azúcar.

En los últimos años, el diseño de este tipo de análogos ha alcanzado una gran relevancia en la búsqueda de nuevos fármacos eficaces como inhibidores de la duplicación del virus del SIDA (VIH-1). Así, se han descrito numerosos análogos de nucleósidos como inhibidores de la transcriptasa reversa vírica, la enzima que cataliza la síntesis de una copia de DNA a partir del RNA vírico. En la Figura 29.9 se indican algunos de los más representativos.

29.3. INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA DEL VIRUS DEL SIDA (VIH-1)

Como consecuencia del impacto social de la enfermedad, el diseño de nuevos fármacos eficaces contra el virus del SIDA ha adquirido una gran relevancia durante los últimos años. Además de los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa indicados en el apartado anterior, en los que se han utilizado estrategias de diseño inspiradas fundamentalmente en el desarrollo de los antivíricos clásicos, una gran parte del arsenal terapéutico contra el SIDA disponible en la actualidad procede de métodos de búsqueda alternativos.

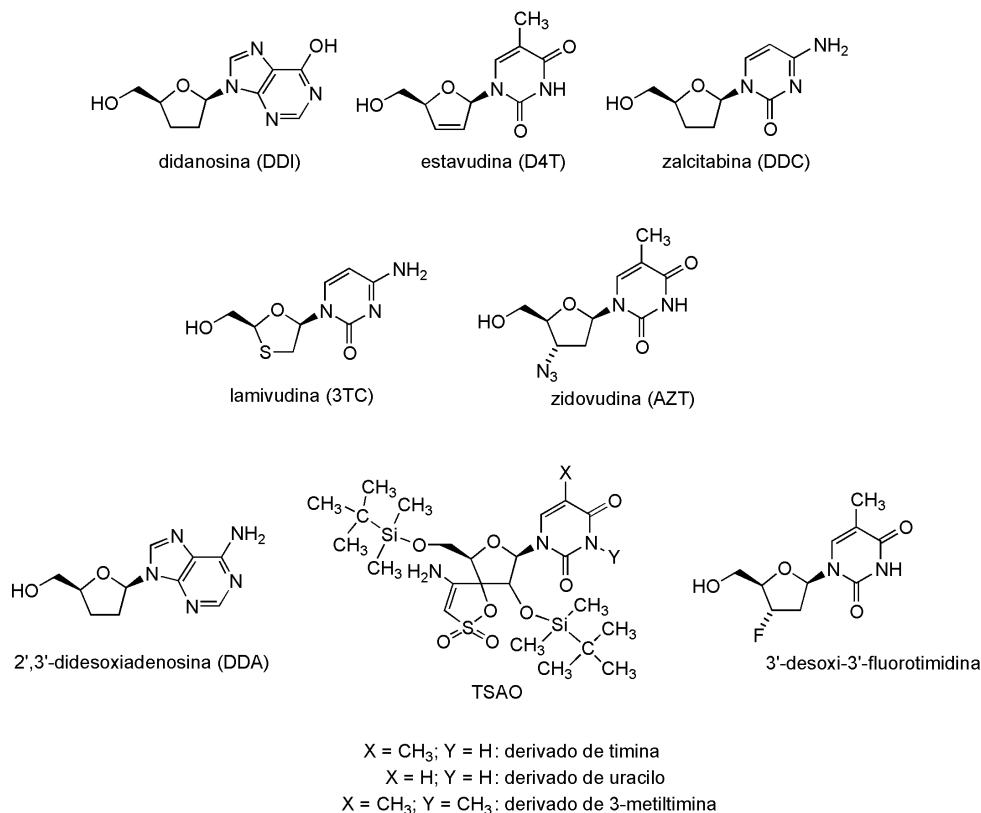


Figura 29.9. Inhibidores de la transcriptasa reversa del VIH.

En este punto conviene recordar que los *inhibidores de la proteasa vírica* (Capítulo 23) constituyen una de las aproximaciones más modernas de diseño en este grupo de fármacos. No obstante, la inhibición de la transcriptasa reversa, dado que representa un punto de interacción *selectivo* frente al virus del SIDA, ha continuado atrayendo el interés de la comunidad científica en la búsqueda de antivíricos eficaces. Sin pretender un análisis exhaustivo de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa, consideramos de interés la descripción de las familias estructurales más representativas, algunas de las cuales se indican en la Figura 29.10. La mayoría de estos compuestos proceden de estudios de «cribado masivo» o de métodos racionales basados en técnicas de modelización molecular.

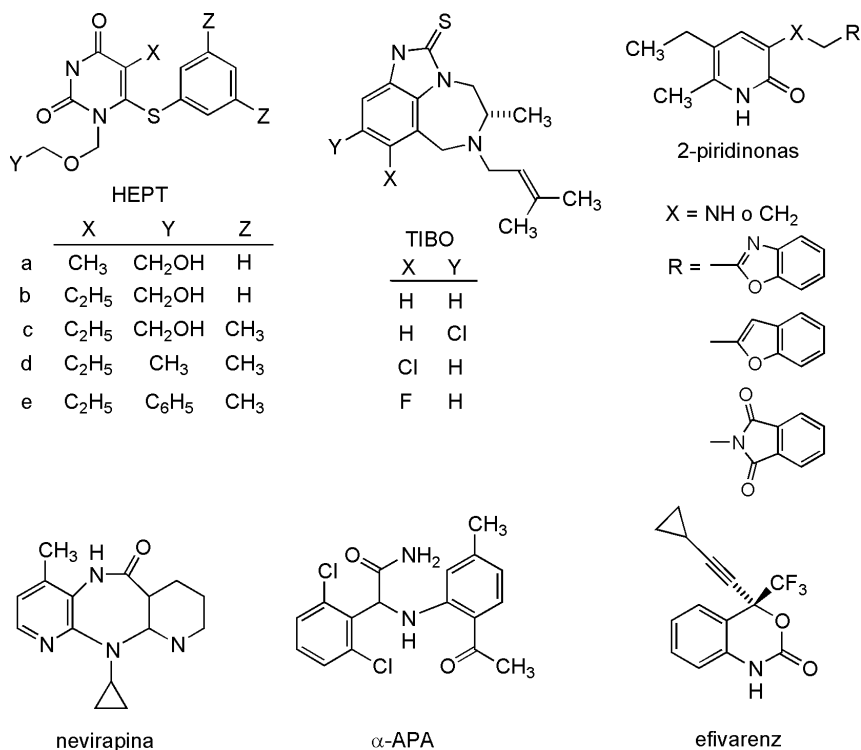


Figura 29.10. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa del VIH.

En general, las familias indicadas muestran selectividad por la transcriptasa reversa de VIH-1. Es interesante destacar que, a pesar de sus diferencias estructurales, los derivados de la 2-piridinona, los *TIBO* y la *nevirapina* interactúan con la transcriptasa reversa de forma semejante, incluso sobre la misma zona de unión en algunos casos.

Índice analítico y de Compuestos*

- α -APA, 504
- 5,6-ADTN, 243
- 5'-AMP, 422
- 5-HETE, 408
- 5-HPETE, 408
- 5 α -DHT, 386
- 6,7-ADTN, 243
- 6-APA, 433
- 7-ACA, 440
- 8-OH DPAT, 270
- A74704, 421
- A75925, 421
- Absorción, 3
- acarbosa, 392
- acebutolol, 230
- acetanilida, 108
- acetazolamida, 107, 472, 473
- acetilcolina, 184, 186, 188
- Acetilcolina
 - análogos cíclicos, 59
 - análogos ciclopropánicos, 193
 - biosíntesis, 188
 - energía de torsión, 57
 - flexibilidad conformacional, 192
- Acetilcolinesterasa, 188
 - mecanismo de hidrólisis, 198
 - mecanismo de inhibición, 199
 - modelo del centro activo, 197
- acetofenetidina, 108
- acetoexamida, 330
- acetorfanol, 309
- aciclovir, 502
- Ácido(s),
 - arilalcanoicos, 404
 - barbitúrico (equilibrio tautomérico), 290
 - duros y blandos, 55, 414
 - mevalónico (biosíntesis), 378
 - tetrahidrofólico
 - biosíntesis, 462
 - bloqueo secuencial, 470
 - úrico, 477
- ácido (R)-(-)-nipecótico, 281
- ácido (Z)-2-fluoro-4-aminocrotónico, 280
- ácido (Z)-3-cloro-2-metil-4-aminocrotónico, 280
- ácido 2-oxoglutarico, 280
- ácido 3,4-dihidroxi mandélico, 219
- ácido 5-fluorodesoxiuridílico, 499
- ácido 5-hidroxiindolacético, 266
- ácido acetilsalicílico, 5, 140, 403
- ácido alendrónico, 394
- ácido antranílico, 404
- ácido araquidónico, 400, 408

* Los Compuestos figuran en letra cursiva.

- ácido aspártico*, 184
ácido barbitúrico, 290
ácido benzoico, 79
ácido clavulánico, 425, 443
ácido clodróico, 394
ácido clofíbrico, 381
ácido dihidrofólico, 175, 462
ácido dihidropteroico, 462
ácido etidróico, 394
ácido fólico, 462
ácido glutámico, 184
ácido hipúrico, 79
ácido homovanílico, 239
ácido ibandrónico, 394
ácido kaínico, 278
ácido L-aspártico, 278
ácido L-glutámico, 124, 278, 280
ácido meclofenámico, 404
ácido mefenámico, 404
ácido mercaptúrico, 80
ácido mevalónico, 358, 378
ácido N-acetilmurámico (NAM), 428
ácido nalidíxico, 493
ácido oxolínico, 493
ácido p-aminobenzoico (PABA), 462
ácido penicilénico, 432
ácido penicílico, 432
ácido penílico, 432
ácido peniloico, 432
ácido retinoico, 493
ácido salicílico, 140, 403
ácido succínico, 280
ácido tetrahidrofólico, 462
ácido tiludróico, 394
ácido timidílico, 499
ácido trans-prostanoico, 401
ácido úrico, 477
ácido γ -aminobutírico, 184
acitretina, 493
acridina 2,7-diamino, 496
acridina, 480
Acridinas (basicidad), 480, 496
acrivastina, 345
actinomicina D, 481
Actividad intrínseca, 40
Adaptación inducida, 38
adenina, 477, 498
adenosina, 184, 338, 354
adenosina 2',3'-didesoxi (DDA), 503
ADEPT, 123, 486
Adicción, 296, 315
adifenina, 206
adrenalina, 60, 90, 215, 221, 222
adriamicina, 481
Agonismo parcial, 39
aldosterona, 359, 375
alenestrol, 128
alfaprodina, 135, 304
alfentanilo, 305
alilestrenol, 366
alopurinol, 477
aloxantina, 477
alprenolol, 228
alvamelina, 196
amantadina, 246
amikacina, 451
Aminoácidos excitadores
 ionotrópicos, 278
 metabotrópicos, 278
aminodiaquina, 483
aminoglutetimida, 383
aminopentamida, 206
aminopirina, 409.10
aminopterina, 468
amiridina, 200
amitriptilina, 257
amoxapina, 258
amoxicilina, 125, 434
AMPA, 278
AMP, 422
ampicilina, 90, 125, 434
amrinona, 422
amsacrina, 481
Anabolizantes, 367, 376
Analgésicos de Bentley (Oripavinas), 300
Análisis de regresión multilínea, 164
Análisis retrometabólico, 94
Análogos
 de producto final, 34
 de sustrato, 34
 del estado de transición, 34, 415
anfetamina, 74
anfotericina B, 31
Anhidrasa carbónica, 54, 472
anhidrotetraciclina, 455
anileridina, 305

- anisotropina metilbromuro*, 205
antazolina, 340
Antibióticos β -lactámicos, 48
Anticonceptivos orales, 367
Anticuerpos monoclonales, 114
Antidiabéticos orales, 329, 396, 471
Antieméticos por acción sobre la dopamina, 241, 251
Antihistamínicos H_1
 estereoselectividad, 344
 farmacóforo, 343
Antimetabolito, 117, 468, 497
antipirina, 409
apomorfina, 242
Árbol de decisión de Topliss, 167
arecolina, 196
Aromatasa
 inhibición, 364, 382
 inhibidores latentes, 384
astemizol, 345
atenolol, 230
atorvastatina, 380
ATP, 53, 422
atracurio, *besilato*, 209
atropina, 121, 204
atroscina, 204
azametonio, 210
azitromicina, 453
AZT, 109
aztreonam, 445

bacampicilina, 435
baclofeno, 93, 281
Barbituratos, 279, 282, 289
Bases duras y blandas, 55, 414
Bases xánticas, 352
batracotoxina, 101
Bay K8644, 62
BCX-140, 423
beclometasona, 374
bencilpenicilina, 426
bendroflumetiazida, 475
benetamina, 433
benextramina, 141
benorilato, 140, 403
benperidol, 131
benserazida, 244
benzalconio cloruro, 30

benzatina, 433
benzocaína, 323
Benzodiazepinas, 279, 282, 284
 acidez, 475
benzolamida, 473
bestatina, 309
betametasona, 373
betanecol, 195
betanidina, 218
betaprodina, 304
betaxolol, 230
bezafibrato, 382
Biosíntesis
 acetilcolina, 188
 ácido mevalónico, 378
 tetrahidrofólico, 462
 catecolaminas, 215
 dopamina, 239
 escualeno, 358
 GABA, 280
 hormonas esteroideas, 359
 serotonina, 266
 β -haloalquilamina, 92, 121, 122, 123, 235
 reactividad, 49, 484
Biblioteca virtual, 112
Biodisponibilidad, 4
Biofactorías de fármacos, 115
bisantreno, 482
Bisfosfonatos, 393, 394
 β -lactama, 125, 425
 estructura, 427
 reactividad, 447
 β -lactamasas, 436, 447
 inhibidores, 443
bleomicina A₂, 489
bleomicina B₂, 489
bremazocina, 311
bretilio, *tosilato*, 218
bromazepam, 288
bromfeniramina, 342, 344
bromocriptina, 245
bufenina, 224
bufotenina, 270
bufuralol, 229
bumetanida, 476
bunolol, 228
bupivacaína, 323

- buprenorfina*, 301
bupropión, 259
burimamida, 348
buspirona, 271
busulfano, 58, 487
Butirofenonas neurolépticas, 249, 274, 316
butorfanol, 302
- Cabeza de serie, 97, 116
CADD, 111, 169
cafeína, 352, 423
calicheamicina γ_1 , 106, 490
camazepam, 288
camptotecina, 492
Canales iónicos
 receptor nicotínico, 191
 receptor del GABA, 282
 receptores de membrana, 41
captopril, 170, 415
carazolol, 229
carbacol, 195
carbaril, 200
carbenicilina, 438
carbidopa, 244
carbimazol, 103, 330
carbutamida, 330
carbuterol, 224
carfecilina, 438
carisoprodol, 293
carmustina, 488
carprofeno, 404
Catálisis enzimática, 32
Catecolaminas: biosíntesis, 215
cefaclor, 441
cefadroxilo, 441
cefalexina, 441
cefaloridina, 441
cefalosporina C, 438, 440
cefalotina, 440
cefamandol, 441
cefamicina C, 441
cefapirina, 440
cefminox, 442
cefoxitina, 442
cefprozilo, 441
ceftazidima, 442
ceftizoxima, 442
cefuroxima, 442
- ceramida*, 16
Ceramidas, 15
cerivastatina, 380
cetiltrimetilamonio cloruro, 30
cetirizina, 345
CGP-54061, 424
CGS-15943, 352
cianoimipramina, 268
cicliramina, 342
ciclofosfamida, 486
cicloguanilo, 469
ciclometicafina, 323
ciclopentiazida, 475
cilansetron, 129
cilazaprilo, 126, 417
cimetidina, 74, 120, 350
cinconidina, 482
cinconina, 482
cinitaprida, 252
ciprofibrato, 382
ciprofloxacina, 493
ciproheptadina, 273, 343
ciproterona acetato, 365
cisaprida, 252
cisplatino, 488
citalopram, 268
citidina 5-aza, 501
Citocromo P450, 68
citosina 5-fluoro, 499
citosina, 498
cladribina, 501
clebopride, 251
clemastina, 341, 344
clemizol, 340, 345
clioquinol, 90
clofibrato, 77, 381
clofibrida, 381
clomifeno, 363
clonidina, 231
clopamida, 476
clorambucilo, 486
cloranfenicol, 89, 102, 458
Cloranfenicol (derivados biorreversibles), 459
cloranfenicol hemisuccinato, 459
cloranfenicol palmitato, 89, 459
clorazepato potásico, 288
clordiazepóxido, 284, 286

- clorexolona*, 476
clorfeniramina, 342, 344
clorhexidina, 30
clormadinona acetato, 365
Clordiazepóxido (hidrólisis metabólica), 286
clorogilina, 262
cloropiramida, 340
cloropirileno, 340
cloroprotixeno, 249
cloroquina, 483
clorotetraciclina, 454
clorotiazida, 474
clorotrianiseno, 362
clorpromazina, 69, 107, 247, 256
clorpropamida, 121, 330
clotiapina, 253
clotrimazol, 385
cloxacilina, 437
clozapina, 253
cocaína, 128, 275, 320
Cociente eudísmico, 61
codeína, 297
Coeficiente de distribución, 25
Coeficiente de reparto, 24, 157
colchicina, 101, 478
colesterol, 357, 359, 385
colina, 188
Combinación molecular, 140
CoMFA, 177
compactina, 379
CoMSIA, 180
COMT
 inhibidores como antidepresivos, 255
 inhibidores como antiparkinsonianos, 246, 263
 metabolismo de catecolaminas, 218, 225, 239
Conformación no productiva, 39
Conformación productiva, 39
Conjugación metabólica, 77
Constantes
 π de Hansch, 155
 σ de Hammett, 145
 de reacción (p), 147
 de Swain y Lupton, 160
Copias terapéuticas, 126, 128
cortexolona, 375
Corticoides, 373
corticosterona, 359
cortisol, 359
cortisona, 359, 371
cromakalima, 332
cromoglicato sódico, 329
cumestrol, 363

DADLE, 311
D-alanina, 445
darifenazina, 207
D-cicloserina, 445
debrisoquina, 85, 218
decametónio, 128, 132
delaprilo, 417
demeclociclina, 454, 457
Denominación común internacional, 7
Dependencia, 296, 315
Desaminación oxidante, 75
deshidroepiandrosterona, 387
desipramina, 73, 78, 82, 108, 257
desipramina N-glucurónido, 78
desoxicoformicina, 501
desoxicortona, 375
desoxirribosa, 498
dexametasona, 373
dextromoramida, 307
dextromorfano, 303
Diagramas de Craig, 168
Diana molecular, 99, 117
Diana terapéutica, 99, 117
diaspirina, 140
Dibenzocicloheptanos (antihistamínicos), 342
Dibenzocicloheptenos, 256
Dibenzoheteroazepinas, 253
Dibenzoxepinas, 256
dibozano, 141
diclorfenamida, 474
dicloroisoproterenol, 226
didanosina (DDI), 503
dienestrol, 362
Dienzotiepinas, 256
dietilestilbestrol, 128, 362
difenhidramina, 130, 341
Difenilbutilpiperidinas, 250
difenilpiralina, 345
difenoxilato, 315

- diflucortolona*, 374
- diflunisal*, 403
- digitoxina*, 334
- dihidrocodeína*, 297
- dihidroergocornina*, 234
- dihidroergocriptina*, 234
- dihidroergocristina*, 234
- dihidroergotamina*, 136, 234
- dilactima*, 290
- dilazep*, 354
- diltiazem*, 326
- dimemorfano*, 303
- dimenhidrinato*, 341
- dimetisterona*, 366
- dinemicina A*, 106, 491
- dioxoprotazina*, 343
- dipiridamol*, 354
- dipivefrina*, 90
- Distancia nicotínica (curarizante), 208
- Distómero, 61
- Distribución, 3
- DOB*, 273
- dobutamina*, 242
- DOI*, 273
- DOM*, 273
- donepezilo*, 200
- DOPA*, 62, 135
- dopa α -fluorometil*, 244
- dopa α -metil*, 135, 216
- dopamina*, 184, 239
- Dopamina
 - biosíntesis y metabolismo, 239
 - latentización y paso al SNC, 244
- dopamina α -metil*, 86, 216
- dosulepina*, 257
- doxazosina*, 110, 233
- doxepina*, 135, 257
- doxiciclina*, 454
- doxilamina*, 341
- Droga, 1, 100
 - de abuso, 117
 - de diseño, 117
- droperidol*, 250
- drostanolona propionato*, 369
- Duplicación molecular, 140, 141
- ebastina*, 345
- ecgonina*, 320
- ecotiofato*, 202
- Ecuación de
 - Hammett, 146
 - Henderson-Hasselbach, 23, 325
 - Taft, 152
- Efecto
 - de primer paso, 67
 - procinético, 251
 - uricosúrico, 409
- efedrina*, 58, 221
- Efedrina: equilibrio conformacional, 58
- efivarencz*, 504
- emilcamato*, 293
- enalaprilo*, 90, 126, 417
- encainida*, 323
- Encefalinasas, 309
- Enfermedad de Alzheimer, 200, 211
 - de Parkinson, 241
- Enlace hidrófobo, 54
- Enodifnos (activación metabólica), 490
- enoxacilina*, 493
- entacapona*, 263
- epinina*, 242
- Equivalentes anulares, 136
- ergocornina*, 234
- ergocriptina*, 234
- ergocristina*, 234
- ergosterol*, 385
- ergotamina*, 136, 234
- eritromicina*, 452
- escopolamina butilbromuro*, 205
- escualeno*, 358, 359
- Escualeno (biosíntesis), 358
- Esfingolípidos, 15
- esfingomielina*, 16
- esfingosina*, 16
- Esfingosina, 15
- espectinamina*, 449
- espectinomicina*, 451
- espiiperona*, 250, 274
- espirolactona*, 375
- espiroperidol*, 131
- estanazolol*, 369
- estavudina (D4T)*, 503
- estazolam*, 287
- estirilbutazona*, 134
- estradiol*, 128, 359, 360, 382
- estradiol 17 β -cipionato*, 361

- estradiol 17 β -enantato*, 361
estradiol 17 β -undecilato, 361
estradiol 17 β -valerianato, 361
estradiol 3,17 β -dipropionato, 361
estradiol 3-benzoato, 361
Estradiol (parche dérmico), 376
estramustina, 486
estreptamina 2-desoxi, 449
estreptidina, 449, 450
estreptosa, 450
estriol, 360
estrone, 359, 360
etazolato, 352
etilestrenol, 370
etilketazocina, 314
etinilestradiol, 362
etinodiol diacetato, 366
etisterona, 366
etodolac, 404
etofibrato, 381
etoheptazina, 130, 304
etopósido, 106, 491
etorfina, 300
etosuximida, 292
etoxzolamida, 473
Eutómero, 61
- Falso transmisor, 217
famotidina, 350
Fármaco, 1
Farmacóforo, 127
 de los analgésicos opioides, 307
Farmacogenómica, 88
Fármacos blandos, 95
Fase
 farmacéutica, 3
 farmacocinética, 3
 farmacodinámica, 4
fenacetina, 82
fenadoxona, 307
Fenamatos, 403
fenazocina, 304
fenbenzamina, 340
fenciclidina, 311
fenelzina, 260
feneticilina, 125, 434
fenetiloripavina, 300
fenfluramina, 267
fenilalanina p-cloro, 267
fenilbutazona, 79, 134, 405
fenilefrina, 221, 223
feniprazina, 260
feniramina, 342, 344
fenitoína, 85, 292
fenmetrazina, 220
fenobarbital, 69, 81
fenofibrato, 382
fenoterol, 224
fenotiazina, 247
Fenotiazinas
 antihistamínicas, 342
 neurolépticas, 247
fenoxibenzamina, 236
fenoximetilpenicilina, 426
fenoxipropazina, 260
fenprobamato, 293
fentanilo, 305
finasterida, 386
fisostigmina, 198, 199
flecainida, 323
flucloxacilina, 437
fludarabina, 501
fludiazepam, 288
fludrocortisona, 375
flunarizina, 326
fluocinolona acetónido, 374
fluocortina éster butílico, 374
fluocortolona, 374
fluostigmina, 202
fluoxetina, 110, 268
fluoximesterona, 368
flupentixol, 249
flurazepam, 287
flurbiprofeno, 404
fluspirileno, 251
flutamida, 371
fluvastatina, 380
fluvoxamina, 268
folcodina, 297
formestano, 384
fosfatidil colina, 15
fosfatidil etanolamina, 15
fosfatidil inositol, 15
fosfatidil serina, 15
fosfato de piridoxal, 280
Fosfodiesterasas, 421

- Fosfolipasa A2, 372, 408, 420
Fosfolípidos, 14
fosinoprilo, 416
FR-113453, 352
ftalilsulfatiazol, 92, 467
furosemida, 107, 472, 476
- GABA
 biosíntesis y metabolismo, 280
 regulación de neuronas encefalinérgicas, 315
GABA, 184
GABA, 278, 280, 283
GABA α -metil, 281
GABA β -metil, 281
gabaculina, 280
GABOB, 281
ganciclovir, 502
gemcitabina, 502
gemfibrozilo, 382
genisteína, 363
gentamicina, 451
glibenclamida, 331
gliburida, 330
glicaramida, 331
Glicerofosfolípidos, 14
glicina, 184, 278
Glicolípidos, 15
Glicoproteínas, 17
gliflumida, 331
glimidina, 331
glipizida, 330, 331
glisoxepida, 331
glutación, 80
Glutación, 70, 79
GR-116624X, 421
granisetron, 275
Grupo modulador del metabolismo, 91
Grupos transportadores, 121, 486
guanabenz, 232
guanetidina, 131, 218
guanfacina, 232
guanilhistamina, 346, 347
guanina, 477, 498
guanina 6-tio, 500
- β -haboalquilamina, 92, 121, 122, 123, 235
haloperidol, 250
HEPT, 504
heptilstigmina, 200
heroína, 297
hexametonio, 132, 210
hexestrol, 362
hexilcaína, 323
hexobarbital, 71
Hidantoínas, 292
hidroclorotiazida, 107, 472, 474
hidrocortisona, 91, 371
hidroflumetiazida, 475
Hidroxilación aromática, 69
hidroxizina, 345
Hipoglicemiantes orales, 329, 396
Hipótesis de Easson-Stedman, 60
hipoxantina, 477, 500
histamina, 120, 338, 346
Histamina
 equilibrios tautoméricos, 340
 tautómeros, , 348, 355
histidina, 338
HMGCoA, 358
Hormonas esteroideas (biosíntesis), 359
- ibopamina*, 242
ibuprofeno, 86, 404
ifosfamida, 486
iloprost, 402
imidazol, 348
Imidazol (equilibrios ácido-base), 348
imipenem, 444
imipramina, 73, 82, 108, 256
Implantes, 124
indacrinona, 65
indapamida, 476
indinavir (MK 639), 111, 419
indometacina, 404
indoramato, 270
indoramina, 236
Inhibición «suicida», 37, 443
Inhibidores
 alostéricos, 39
 de la agregación plaquetaria, 402
 de la COX-2, 406
 de la renina, 424
 irreversibles, 37
 latentes, 37

- reversibles, 34
- inosina*, 354
- Inositoles (constituyentes de aminoglicósidos), 449, 459
- Inversión metabólica de la configuración, 86, 409
- ipratropio bromuro*, 121, 205
- iproniazida*, 77, 82, 260
- ipsapirona*, 271
- irinotecán*, 492
- isoapomorfina*, 242
- isocarboxazida*, 260
- isogramina*, 320
- isometadona*, 135
- isoniazida*, 82, 260
- isoprenalina*, 60, 222
- Isopreno activo, 376
- isopropamida*, 206
- isopropilhidrazina*, 82
- Isostería química, 136
- isotipendilo*, 343
- isoxsuprina*, 224

- kanamicina B*, 451
- ketalorfanol*, 309
- ketamina*, 64
- ketanserina*, 274
- ketoconazol*, 385
- ketoprofeno*, 110, 129, 404
- ketotifeno*, 273
- khelina*, 329
- KRI-1314*, 424
- KRP-197*, 207

- L700417*, 421
- L-757793*, 225
- L-770644*, 225
- L-775606*, 272
- L783.281*, 392
- labetalol*, 226
- β -lactama, 125, 425
 - estructura, 427
 - reactividad, 447
- β -lactamasas, 436, 447
 - inhibidores, 443
- LADME, 13
- lamitidina*, 351
- lamivudina*, 503

- lanosterol*, 359, 385
- lansoprazol*, 334
- lantanoprost*, 402
- L-DOPA*, 215, 239, 244
- leucotrieno A₄ (LTA₄)*, 408
- levalorfanol*, 302
- levorfanol*, 302
- Ley de desplazamiento del hidruro, 136
- Ley de Grimm, 137
- lidocaína*, 320
- linestrenol*, 366
- Lipoproteínas, 378, 387
- Liposomas, 124
- lipstatina*, 421
- lisinopril*, 417
- lisurida*, 245
- lofepramina*, 257
- loflazopato de etilo*, 288
- lomustina*, 488
- loperamida*, 315
- loratadina*, 345
- lorazepam*, 288
- lormetazepam*, 288
- losartán*, 424
- lovastatina*, 106, 379
- loxapina*, 253
- loxtidina*, 351
- LSD*, 273
- LTB₄*, 408
- LTC₄*, 408
- LTD₄*, 408
- LTE₄*, 408
- LTF₄*, 408

- Macrólidos (mecanismo de inactivación en medio ácido), 452
- Magnitud molecular, 18
- malatión*, 202
- m-CPP [N-(m-clorofenil)piperazina]*, 270
- MAO, 75
 - inhibidores como antidepresivos, 255, 259
 - inhibidores como antiparkinsonianos, 262
 - metabolismo de catecolaminas, 218, 219, 225, 239
 - metabolismo de serotonina, 265

- MDL 27,302*, 387
MDL72222, 275
meclobemida, 263
mecloretamina, 483
Medicamento, 1
medrilamina, 341
medroxiprogesterona acetato, 365
mefenitoína, 130
mefloquina, 483
melatonina, 266
melfalán, 122, 486
meloxicam, 407
meperidina, 130, 135, 249, 304
mepiramina, 340
mepivacaína, 323
meprilcaína, 323
meprobamato, 293
mescalina, 273
mestranol, 362
mesulergina, 270
metaciclina, 454
metacolina, 194
metacualona, 69, 74
metadol, 307
metadol, α -nor, 307
metadona, 135, 306, 307
Metadona (metabolismo), 307
Metaloproteasas, 413, 424
metampicilina, 435
metandrostenolona, 368
metapirileno, 340
metaraminol, 221
metazocina, 304
metazolamida, 473
Met-enkefalina, 312
metenolona acetato, 369
metiamida, 349
meticilina, 437
meticlótiazida, 475
metilfenidato, 220
metilfenobarbital, 130
metilprednisolona, 373
metiltestosterona, 368
metiltiouracilo, 396
metimazol, 78, 396
metimazol S-glucurónido, 78
metipranolol, 228
metirosina, 216
metisergida, 272
metoclopramida, 251, 275
Métodos de cálculo
 ab initio, 171
 semiempíricos, 172
metolazona, 476
Mitomicina C (activación metabólica), 488
metotrexato, 175, 468
metoxamina, 223
metoprolol, 230
mevastatina, 379
mevinolina, 106, 379
mezlocilina, 437
mianserina, 258
miconazol, 385
midazolam, 287
mifepristona, 367
milgitol, 392
milrinona, 422
minociclina, 454, 457
minoxidilo, 332
miramelina, 196
misoprostol, 402
mitomicina C, 488
mitoxantrona, 482
mofegilina, 262
monolactima, 290
montelukast, 408
moperona, 250
morfina, 22, 128, 295, 296, 301, 303, 307, 312
muscarina, 189, 194
muscimol, 283

N-acetilglucosamina (NAG), 428
nadolol, 228
nafazolina, 233
nafoxidina, 363
nalbufina, 311
nalorfina, 299, 313
Nalorfina (equilibrio conformacional), 313
naloxona, 299, 313
Naloxona (equilibrio conformacional), 313
naltrindol, 311
nandrolona, 370
nandrolona decanoato, 370
Nanopartículas, 124

- naratriptán*, 272
nefopam, 130
neobenodina, 344
neomicina, 451
neostigmina bromuro, 200
Neurohormona, 337
nevirapina, 504
nialamida, 260
nicotina, 189
nifedipina, 326
nifuratel, 446
nimesulida, 407
nisoxetina, 268
nitracina, 481
nitrofurantoína, 446
nitrostigmina, 202
nivaldipina, 327
nizatidina, 350
NMDA, 278
N-metil-L-glucosamina, 450
nocardicina A, 445
Nombre genérico, 7
nomifensina, 259
noradrenalina, 53, 60, 75, 184, 186, 213, 215, 219, 222
noradrenalina α -metil, 86, 216
norbinaltorfimina, 311
norboletona, 370
norefedrina, 221
noretandrolona, 370
noretindrona, 366
noretinodrel, 366
noretisterona, 366
noretisterona enantato, 366
norfenefrina, 223
norgestrel, 366
normetandrolona, 370
normetanefrina, 219
normetazocina N-alil, 311
normorfinano N-fenetil, 302
nortriptilina, 257

octopamina, 223
olanzapina, 253
omeprazol, 110, 333
Omeprazol (mecanismo de activación metabólica), 333
onapristona, 367

ondansetron, 110, 129, 275
Opio, 296
opipramol, 257
orciprenalina, 224
orfenadrina, 341
orlistat, 421
Oripavinas (Analgésicos de Bentley), 300
Ortogonalidad en la ecuación de Hansch, 160
Ortopramidas, 250
oseltamivir, 423
ouabaína, 22, 334
oxacilina, 437
oxandrolona, 369
oxazepam, 288
Oxazolidinonas, 292
Oxicams (acidez), 406
oxicodona, 299
Óxido nítrico, 184
Óxido nítrico, 210
oximesterona, 368
oximetazolina, 232
oximetolona, 369
oximorфона, 299
oxipurinol, 477
oxitetraciclina, 454
oxprenolol, 141, 228

pancuronio bromuro, 209
pantoprazol, 334
papaverina, 354
paracetamol, 78, 82, 84, 108, 140,
paracetamol O-glucurónido, 78
parametasona, 374
Parámetros de Verloop, 162
paraoxón, 202
paratión, 202
pargilina, 261
paroxetina, 268
PD117302 ($\pm$), 314
Penbutolol (S)-(-), 228
penfluridol, 251
penflutiazida, 475
Penicilnamidasas, 434, 447
penicilamina, 64
penicilina F, 431
penicilina G, 426, 431, 433
penicilina K, 431

- penicilina O*, 431
penicilina V, 426, 430
penicilina X, 431
Penicilinas (reacciones de degradación), 432
Penicilinasas, 434, 447
Peptidomiméticos, 419
pentametonio, 210
pentazocina, 304
pergolida, 245
perhexilina, 87
perindopril, 417
petidina, 130, 135, 249, 304
PGD₂, 400
PGE₁, 401
PGE₂, 400
PGF_{2α}, 400
PGG₂, 400
PGH₂, 400
PGI₂, 400
pimozida, 251
pinacidilo, 332
pindolol, 229
piperacilina, 437
piperoxano, 141, 340
pirazolidíndiona 3,5-, 405
Pirazolidíndionas (acidez), 405
piridostigmina bromuro, 200
piritrexeno, 469
pirofosfato de geranilo, 358, 376
piroxicam, 406
pirrocaína, 323
pirrolidina 3-(p-clorofenil), 281
pivampicilina, 90, 435
pizotifeno, 273
pizotilina, 273
Polarizabilidad, 55
Polimorfismos metabólicos, 87
politiazida, 475
Potencial disolvente, 22
practolol, 229
pramipexol, 246
pramoxina, 323
pravastatina, 380
prazosina, 233
prednisolona, 89, 373
prednisolona hemisuccinato, 89
prednisona, 373
prenilamina, 326
preñenolona, 359
preñenolona 17α-hidroxi, 387
prilocaína, 85
primetamina, 469
probenecida, 107, 472, 478
procaína, 81, 128, 320, 433
procainamida, 323
procainamida o-metoxi, 251
procaterol, 224
prolididina, 304
Prodinas, 304
Profármacos, 140
 bioprecursores, 92
 mixtos (Bodor), 93
 transportador, 91
proflavina, 480
progabida, 283
progesterona, 359, 364
progesterona 17α-acetoxi, 365
progesterona 17α-caproiloxi, 365
Programa LUDI, 174
prolintano, 220
prometazina, 107, 247, 343
pronetalol, 226
propadrina, 221
propafenona, 87
propantelina, 206
propilhexedrina, 220
propiltiouracilo, 396
propoxicaína, 323
propoxifeno (-) (2R,3S), 65, 307
propoxifeno (+) (2S,3R), 65, 307
propranolol, 226
prostaciclina, 400
Proteasa del VIH (mecanismo de hidrólisis), 418
Pseudoátomos, 136
psilocina, 273
purina 6-mercapto, 500

Quelatos, 54
Química combinatoria, 99, 105, 117
quinetazona, 476
quingestanol acetato, 366
quinidina, 482
Quinidina (antiarrítmico por bloqueo canales de sodio), 335

- quinina*, 482
Quinolonas antibacterianas, 492
Quinonas (en procesos de toxificación metabólica), 83
R 75,251, 387
Racemización metabólica, 86
ramiprilo, 126, 417
ranitidina, 350
rasagilina, 262
rauwolscina, 235
Receptores
 de membrana, 110
 intracelulares, 41, 45
 ligados a proteínas G, 43
Refractividad molar, 161
Regla de Pfeiffer, 63
Reglas de Lipinski, 25, 52, 113
reserpina, 217
Retinoides, 493
retrotiorfano, 309
ribavirina, 501
ribosa, 498
rifamicina B, 494
rifampicina, 494
ritanserina, 274
ritonavir, 111, 419
rivastigmina, 200
RO-19-6327, 263
rolitetraciclina, 458
ronafibrato, 381
ropirinol, 246
roxatidina, 351
RU 24969, 270
Ruta de la ciclooxigenasa, 400
RWJ-27020, 423

sabcomelina, 196
S-adenosilmetionina, 81
salbutamol, 79, 224
salicilamida, 403
Salicilatos, 402
salsalato, 403
sanciclina, 457
saquinavir, 111, 419
sarín, 202
saxitoxina, 319
Sch-59761, 353

selegilina, 262
Series de fármacos, 101
serina L-, 188
serotonina, 184, 266
Serotonina (biosíntesis y metabolismo), 266
sertralina, 268
sibutramina, 268
sildenafil, 423
simifibrato, 381
simvastatina, 380
Sinapsis, 186
sinefrina, 223
sisomicina, 451
Sistema renina-angiotensina, 411
SKF 91581, 348
SKF 96067, 334
sotalol, 226
succinilsulfatiazol, 467
Succinimidas, 292
sudoxicam, 406
sulbactam, 443
sulfacarbamida, 464
sulfacloropiridazina, 465
sulfacrisoidina, 462
sulfadiazina, 464, 465
sulfadimetoxina, 465
sulfadimidina, 465
sulfadoxina, 465
sulfaetoxipiridazina, 465
sulfafenazol, 466,
sulfaleno, 465
sulfamerazina, 465
sulfametizol, 466
sulfametomidina, 465
sulfametoaxol, 466
sulfametoxidiazina, 465
sulfametohipiridazina, 465
sulfamonometoxina, 465
sulfamoxol, 466
sulfanilamida, 462, 464
Sulfanilamidas (relación con el PABA), 467
sulfaperina, 465
sulfapiridina, 464, 465
sulfasalazina, 92, 467
sulfasimazina, 465
sulfasomizol, 466

- sulfatiazol*, 103, 464, 466
sulfatriazina, 465
sulfentanilo, 305
sulfinpirazona, 405, 478
sulfisomidina, 465
Sulfonamidas
 distribución, 91
 farmacomodulación, 107, 472
Sulfonilureas, 329
sulpirida, 129, 252
sumatriptán, 272
Sustancia P, 315
suxametonio, 209
- tacrina*, 200
tacrina 7-metoxi, 200
TAI 901, 129
talampicilina, 435
talidomida, 64
talsaclidina, 196
tamoxifeno, 363
tandospirona, 271
taurina, 184, 278
taxol, 104, 495
tazaroteno, 493
tazobactam, 443
tebaína, 300
teclotiazida, 475
tenipósido, 491
teobromina, 352
teofilina, 352
teprótido, 413
Terapia génica, 115
terazosina, 233
terbutalina, 62, 224
terfenadina, 345
Terpenos, 358, 376
testosterona, 89, 359, 368, 382, 386
testosterona benzoato, 368
testosterona hexahidrobencato, 368
testosterona nicotinato, 368
testosterona propionato, 368
tetracaína, 320
tetraciclina, 454, 458
Tetraciclinas
 degradación, 455
 epimerización, 455
 equilibrios ácido-base, 454
 formación de quelatos, 456
 transformación en isotetraciclinas, 456
tetrahidrozolina, 232
tetralina 8-hidroxi-2-propilamino, 270
tetramisol, 64, 131
tetrayodotironina, 394
tetrodotoxina, 101, 319
THIP, 283
THPO (4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[4,5-c]piridin-3-ol), 196
tiabendazol, 131
tiagabina, 281
tiametONIO, 210
tianfenicol, 459
tiaprida, 129, 252
tiazol 2-amino, 103
TIBO, 504
ticarcilina, 438
tiemonio, 206
tienamicina, 425, 444
timidina 3'-amino-2',3'-didesoxi, 109
timidina 3'-desoxi-3'-fluoro, 503
timina, 498
tiorfano, 309
tiouracilo, 396
Tioxantenos, 248
 antihistamínicos, 342
tirosina L-, 215, 239
tirosina α -metil (S)-, 216
tobramicina, 451
tocainida, 323
tolazamida, 330
tolazolina, 233
tolbutamida, 72, 107, 121, 330, 331, 472
tolcapona, 263
Tolerancia, 296, 315
toliprolol, 228
tolmetín, 404
tolpropamina, 342
tolterodine, 207
o-toluidina, 85
topotecán, 492
tramazolina, 232
tranilcipromina, 261
Transpeptidasa, 428
triamcinolona acetónido, 374
triamcinolona, 373
triclormetiazida, 475

- trifluadom*, 314
trifluoperidol, 250
trifluridina, 500
triflusal, 403
trihexifenidilo, 206
trilactima, 290
trimazosina, 233
trimetadiona, 292
trimetoprim, 469
trimetrexato, 469
trimipramina, 257
tripelenamina, 340
triprolidina, 342, 345
triptófano, 266
tritolimidazol, 385
triyodotironina, 394
trofosfamida, 486
tromboxano A₂, 400
tropano, 203
tropisetron, 275
TSAO, 503
tubocurarina cloruro, 128, 207
- U 50488*, 314
UDP-glucuronato, 78
uracilo, 498
uracilo 5-fluoro, 499
uramustina, 122, 486
urapidilo, 236
Uricosúricos, 447, 471
uridina 5'-amino-5-yododesoxi, 500
uridina-5'-fosfato 2-desoxi, 499
uridina 5-trifluorometildesoxi, 500
uridina 5-yododesoxi, 500
- valinomicina*, 31
valproato sódico, 280
- valsartán*, 424
vancomicina, 446
velnacrina, 200
venlafaxina, 268
verapamilo, 326
vidarabina, 502
vigabatrina, 280
- VIH**
 proteasa, mecanismo de hidrólisis, 418
 transcriptasa reversa, inhibición, 502
- viloxazina*, 259
vinblastina, 495
vincristina, 495
- warfarina*, 62
WIN 49596, 371
- xanomelina*, 196
xantina, 477
xilocolina, 218
xilometazolina, 232
xipamida, 476
- YJA-20379-5*, 334
YM-58790, 207
YM-796, 196
YM-905, 207
yodoxiuridina, 500
yohimbina, 235
- zalcitabina (DDC)*, 503
zanamivir, 423
zidovudina (AZT), 503
zolmitriptán, 272
zolpidem, 289
zopiclona, 289

